

Série A, n° 2870

N° d'ordre :

3741

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Prodromos CRANIADÈS

PREMIÈRE THÈSE :

**" PRÉPARATION D'ACIDES PHOSPHONIQUES ANALOGUES A
DIVERSES SUBSTANCES CYTOACTIVES
(RÉGULATEURS DE CROISSANCE DES VÉGÉTAUX)"**

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 21 Décembre 1955, devant la Commission d'examen

MM. H. GAULT

Président.

J. WYART

R. GAUTHERET

} *Examineurs.*

P. RUMPF

Invité

Série A, n° 2870

N° d'ordre :

3741

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Prodromos CRANIADÈS

PREMIÈRE THÈSE :

**" PRÉPARATION D'ACIDES PHOSPHONIQUES ANALOGUES A
DIVERSES SUBSTANCES CYTOACTIVES
(RÉGULATEURS DE CROISSANCE DES VÉGÉTAUX)"**

DEUXIÈME THÈSE :

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 21 Décembre 1955, devant la Commission d'examen

MM. H. GAULT

Président.

J. WYART

R. GAUTHERET

} Examineurs.

P. RUMPF

Invité

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen M. J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure	JANET	T Méc. anal. et Méc. céleste
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique	PETIT	T Biologie maritime
R. LEVY	T Physiologie comparée	QUENEY	T Météor. et dyn. atmosphérique
FOCH	T Mécanique physique et Expér.	GALLIEN	T Embryologie
PAUTHENIER	T Electrotechnique générale	EICHHORN	T Biologie végétale (P.C.B.)
DE BROGLIE	T Théories physiques	DE CUGNAC	Biologie végétale (P.C.B.)
JOB	T Chimie générale	Mlle CAUCHOIS	T Chimie physique
PRENANT	T Anatomie et Histol. Comparées	THELLIER	T Physique du globe
GARNIER	T Géométrie supérieure	AUDUBERT	T Electrochimie
PERES	T Mécanique des fluides et appl.	L'HERITIER	T Génétique
LAUGIER	T Physiologie générale	GRIVET	T Radioélectricité
M. CURIE	T Physique (P.C.B.)	PONCIN	T Mécanique des fluides
BARRABE	T Géol. struct. et Géol. appl.	THIRY	T Mécanique appliquée
G. DARMOIS	T Calc. des prob. et Phys. Math.	DUBREIL	T Arith. et théor. des nombres
J. BOURCART	T Géogr. phys. et Géol. dynam.	QUELET	T Chimie organique
Mme JOLIO-CURIE	T Physique nucléaire et radio-activité.	CAGNIARD	T Géophysique appliquée
PLANTEFOL	T Botanique	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
CABANNES	T Recherches physiques	CUVILLIER	T Géol. struct. et Géol. appliquée
GRASSE	T Evol. des êtres organisés	JUNG	T Pétrographie
PREVOST	T Chimie organique	TRILLAT	T Chimie physique
BOULIGAND	T Applic. de l'analyse à la Géométrie	WIEMANN	T Chimie (M.P.C.)
CHAUDRON	T Chimie appliquée	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste
WYART	T Minéralogie	VASSY	Physique de l'atmosphère
TEISSIER	T Zoologie	DESTOUCHES	Théories physiques
MANGENOT	T Biologie végétale	M. PRUVOST	T Géologie
P. AUGER	T Physique quantique et Relat.	AMIEL	T Chimie (P.C.B.)
MONNIER	T Physiologie des fonctions	HOCART	T Minéralogie
PIVETEAU	T Géologie	J.P. MATHIEU	T Physique (P.C.B.)
ROCARD	T Physique (E.N.S.)	COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.)
H. CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.)	MAY	Biologie animale (P.C.B.)
LAFFITTE	T Chimie générale	CHOUQUET	T Calcul diff. et Intégral
FAVARD	T Mécanique générale	FELDMANN	Biologie (P.C.B.)
COULOMB	T Physique du globe	GUINIER	T Physique (P.C.B.)
Mlle COUSIN	T Biologie animale (P.C.B.)	JOST	T Biologie (P.C.B.)
CHRETIEN	T Chimie minérale	FORTET	T Calcul des probabilités
P. DRACH	T Zoologie	SCHWARTZ	T Méth. Math. de la Physique
KASTLER	T Physique	CHOUARD	T Physiologie végétale
EPHRUSSI	T Génétique	MALAVARD	T Aviation
WURMSER	T Biol. physico-chimique	BRELOT	T Calcul différentiel
RIVIERE	T Géologie (S.P.C.N.)	NORMANT	T Chimie (P.C.B.)
GAUTHERET	T Biologie végétale (P.C.B.)	BENARD	Chimie (P.C.B.)
LUCAS	T Physique	BUVAT	Botanique (E.N.S.)
A. THOMAS	T Biologie cellulaire	DUGUE	T Statistiques mathématiques
ARNULF	T Optique appliquée	GELOSO	Chimie (S.P.C.N.)
M. MORAND	T Physique	SOULAIRAC	Psychophysologie
SOLEILLET	T Physique	ULRICH	T Physiologie végétale
FORTIER	T Méc. expér. des fluides	MARECHAL	T Optique théorique et appliquée
DANJON	T Astronomie	KIRRMANN	T Théories chimiques
FROMAGEOT	T Chimie biologique	CHADEFAUD	Botanique
LAPORTE	T Phys. génér. et radioact.	DESTRIAU	Physique (M.P.C.)
		Mlle	
		LE BRETON	Physiologie générale
		SALEM	Mathématiques générales

Secrétaire Général Ch. MONIER

*A la mémoire
de ma mère*

*à mon père
à mes frères
à mes parents*

Le présent travail a été effectué au Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique Appliquée (C.E.R.C.O.A. II), dans les laboratoires du C.N.R.S. à Bellevue, sous la direction de Monsieur P. RUMPF, maître de recherches.

Je voudrais lui exprimer ma profonde reconnaissance pour tous ses bons conseils et pour ses enseignements précieux et l'encouragement qu'il m'a constamment donné pendant toute la durée de mon travail.

Je voudrais exprimer mes sincères remerciements au C.N.R.S. qui m'a permis de travailler dans ses laboratoires, et tout particulièrement à Monsieur le Professeur Henry GAULT, directeur du C.E.R.C.O.A. : pour son soutien bienveillant et paternel pendant toute la durée de mon travail.

Que Messieurs les professeurs WYART et GAUTHERET veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour avoir accepté de faire partie du Jury de ma thèse.

Je remercie également le service de Micro-analyse du Laboratoire municipal et Monsieur GILBERT du C.E.R.C.O.A. qui ont bien voulu se charger des diverses analyses.

Je remercie enfin tous ceux qui m'ont aidé : mes camarades du Laboratoire, les travailleurs des ateliers, du service photographique et ceux du bureau de dessin.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PRÉPARATION D'ACIDES PHOSPHONIQUES ANALOGUES A DIVERSES SUBSTANCES CYTOACTIVES (RÉGULATEURS DE CROISSANCE DES VÉGÉTAUX)

par

Prodromos CRANIADES

Docteur ès Sciences

Le but initial de ces recherches a été d'étendre les procédés de préparation d'acides organophosphoriques à un certain nombre de cas nouveaux et d'étudier, en vue d'applications éventuelles, les propriétés des acides ainsi obtenus, notamment sur le plan biochimique où à peu près rien n'avait été fait. Il a été constaté que, contrairement à l'acide sulfonique correspondant, l'acide α -naphtylméthane-phosphonique présentait, vis-à-vis du test par bouturage, une activité très nette, comparable à celle de l'acide α -naphtylacétique qui constitue le régulateur de croissance type. A la suite de cette observation, le présent travail a été orienté vers la préparation d'acides phosphoniques ou phosphiniques, hydroxylés ou non en α , analogues à divers acides carboxyliques régulateurs de croissance, et vers l'étude de leur action sur les végétaux. Une vingtaine de composés nouveaux ont été obtenus : esters acides aryloxyméthane-phosphoniques du type $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}$ (C_6H_5); acides dérivés du naphthalène, de la tétraline, de l'acénaphène, de la pyridine et de l'indole. Dans les essais de bouturage, avec diverses espèces végétales, tous ces produits ont donné des résultats positifs à de très fortes dilutions. D'autres tests ont été effectués. Discussion des résultats.

INTRODUCTION

Contrairement aux acides carboxyliques ($\text{R}-\text{CO}_2\text{H}$) ou sulfoniques ($\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$), les acides organophosphoriques, phosphoniques ($\text{R}-\text{PO}_3\text{H}_2$) et phosphiniques ($\text{R}-\text{PO}_2\text{H}_2$) ont été longtemps peu étudiés, puisqu'ils n'étaient connus que par les anciens travaux de Michaelis, lorsque parurent les mémoires fondamentaux de Nylen (1926) et Arbousov (1930).

C'est seulement en ces dix dernières années que de bonnes méthodes de synthèse ont été mises au point, grâce à des recherches poursuivies surtout aux Etats-Unis et dans l'Union soviétique.

En France, depuis 1946, l'étude de cette question est poursuivie dans le laboratoire de M. P. Rumpf où nous avons effectué nos recherches.

Leur but initial a été d'étendre les procédés de préparation d'acides organophosphoriques à un certain nombre de cas nouveaux et d'étudier, en vue d'applications éventuelles, les propriétés des produits ainsi obtenus, notamment sur le plan biochimique où à peu près rien n'avait été fait.

Nous avons essayé de préparer, par de nouvelles méthodes, des acides phosphoniques ami-

nés et hydroxylés, en vue de l'examen des possibilités d'applications pharmacologiques, et également quelques oxychlorophosphines pour une utilisation éventuelle comme produits antimitotiques. Les activités envisagées ne s'étant pas manifestées, nous nous sommes orienté dans d'autres directions.

Nous avons constaté que, contrairement à l'acide sulfonique correspondant, l'acide α -naphtylméthane-phosphonique présentait, vis-à-vis du test par bouturage, une très forte activité, comparable à celle de l'acide α -naphtylacétique qui constitue la substance cytoactive type.

A la suite de ces résultats, nous avons poursuivi systématiquement la préparation d'acides phosphoniques analogues à divers régulateurs de croissance ⁽¹⁾ (hormones végétales) et l'étude de leurs effets sur les végétaux.

Le présent travail sera exposé dans l'ordre suivant :

I. - Rappel des diverses méthodes de phosphonation.

(1) Pour nous conformer à la terminologie généralement adoptée, nous utiliserons l'expression *régulateur de croissance* des végétaux (au lieu de « substance cytoactive »)

II. - Description des synthèses chimiques effectuées.

a) Recherches préliminaires.

b) Des chapitres séparés consacrés à chaque série de composés.

c) Un dernier chapitre concernant les constantes de dissociation électrolytique des acides obtenus.

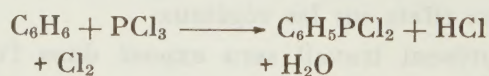
III. - Essais biologiques : étude de l'action des composés, ainsi préparés, sur des végétaux; bouturage et divers tests.

I. — LES DIVERSES METHODES DE PHOSPHONATION

L'existence des dérivés organiques du phosphore est connue depuis fort longtemps, car certaines substances de ce type ont été préparées pour la première fois au Moyen âge.

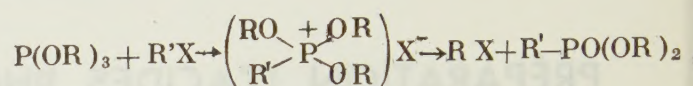
Mais, sur le plan scientifique, ces composés n'ont été étudiés qu'à partir du début du dix-neuvième siècle, par Lassaigue (1820) qui a effectué l'estérification de l'acide phosphorique par des alcools; vers 1860, Thénard et d'autres chimistes ont préparé des phosphines et, à cette époque, la chimie organique du phosphore s'est développée assez rapidement, comme en témoigne une littérature abondante, mais tous les efforts étaient orientés vers la synthèse. Des problèmes théoriques n'ont été étudiés que beaucoup plus tard par plusieurs chercheurs, surtout aux Etats-Unis.

Jusque-là, la contribution la plus importante a été celle d'Auguste Michaelis. Les méthodes mises au point par ce chimiste nous servent encore aujourd'hui, avec quelques modifications. Michaelis et ses élèves ont préparé surtout les chlorophosphines aromatiques, ArPCl_2 [1], en faisant agir le trichlorure de phosphore sur les carbures, à une température élevée ou mieux en présence de chlorure d'aluminium.



Par la suite, les travaux les plus importants ont été ceux de l'école d'Arbousov [3] qui a élaboré des méthodes de synthèse rationnelles et systématiques, montrant que les réactions utilisées et l'isomérisation des composés du

phosphore trivalent font intervenir le même mécanisme (transposition d'Arbousov [3]) :



$\text{R}'\text{X}$ pouvant être un halogénure d'alcoyle ou une autre molécule du phosphite trialkylique.

Plus tard, l'école britannique, avec Frederick Mann et Walter Davis, a approfondi la connaissance des phosphines.

Todd, à Cambridge, a récemment mis au point de nouvelles méthodes de phosphorylation des acides nucléiques, et il a préparé le triphosphate d'adénosine. En examinant la littérature de ces dernières années, on voit que l'étude biochimique de ces composés phosphorylés s'est développée très rapidement.

L'importance des dérivés du phosphore dans les manifestations normales et anormales des phénomènes de la vie devient de plus en plus apparente, et il nous a paru intéressant d'envisager ceux qui possèdent un atome de phosphore directement lié à un atome de carbone.

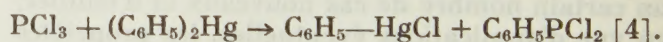
Les agents de phosphonation généralement utilisés sont le trichlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, l'acide hypophosphoreux, l'acide phosphoreux et les esters phosphoreux.

Nous indiquerons ici leurs mécanismes d'actions dans les différentes synthèses que nous avons effectuées.

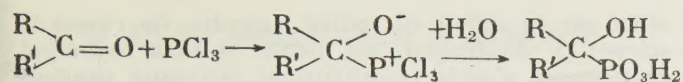
Le trichlorure de phosphore PCl_3 peut réagir sur un grand nombre de corps.

1° Avec le benzène, à haute température ou en présence de chlorure d'aluminium, il donne la dichlorophosphine $\text{C}_6\text{H}_5\text{-PCl}_2$ qui fournit, par hydrolyse en milieu acide, l'acide benzène phosphinique. On obtient également de la monochlorodiphénylphosphine $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{PCl}$.

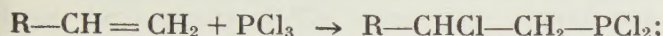
2° Le trichlorure de phosphore peut aussi réagir avec les dérivés organométalliques du mercure.



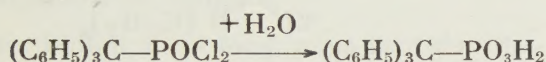
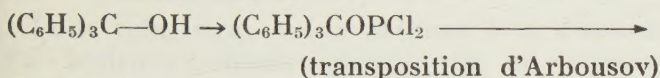
3° Le trichlorure de phosphore agit sur les aldéhydes et sur les cétones pour former les acides phosphoniques hydroxylés, après hydrolyse [5] :



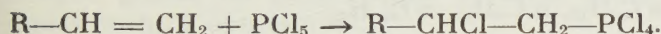
4° Le trichlorure de phosphore peut se fixer sur les doubles liaisons :



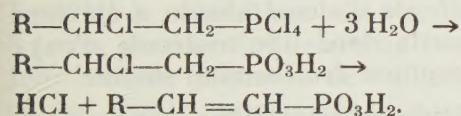
sur les triarylcabinols:



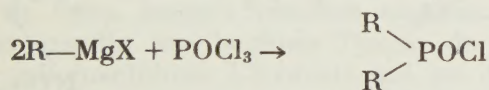
5° Le pentachlorure de phosphore peut s'additionner très facilement aux doubles liaisons comportant un groupement CH_2 non substitué :



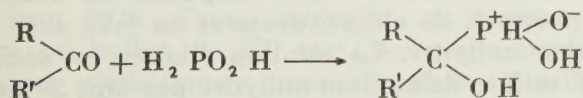
Ce produit donne, par traitement à l'eau, un acide phosphonique chloré qui se transforme en acide phosphonique éthylénique par élimination d'acide chlorhydrique.



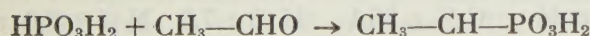
6° L'oxychlorure de phosphore POCl_3 agit sur les organomagnésiens en séries aliphatique et aromatique :



7° L'acide hypophosphoreux $\text{H}_2\text{PO}_2\text{H}$ peut se fixer sur un certain nombre de composés aliphatiques et aromatiques [6] :



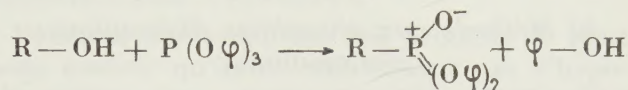
L'acide phosphoreux $\text{H}-\text{PO}_3\text{H}_2$ agit de même sur les aldéhydes :



OH

8° On peut obtenir d'excellents rendements

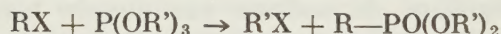
en ester phosphonique par action d'un alcool sur le phosphite triphénylique :



9° Avec les alcools, le trichlorure de phosphore fournit des esters phosphoreux qui sont les plus importants agents de phosphonation. Nous les avons très souvent utilisés et nous avons constaté que, suivant les cas, il était préférable de faire intervenir soit un ester dialcoylique, soit un ester trialcoylique.

a) Méthode aux phosphites trialcoyliques

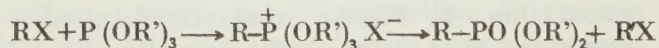
C'est Arbousov en 1930 [3] qui réussit, pour la première fois, à préparer l'acide *n*-butane phosphonique par isomérisation du phosphite tributylque en présence d'iodure de butyle normal :



Il obtint ensuite d'autres acides analogues.

Ce procédé donne des résultats satisfaisants dans certains cas et suivant l'halogénure utilisé.

Par exemple, pour les dérivés halogénométhylés aromatiques, nous avons remarqué, lors de la phosphonation du chlorométhyl-1 naphthalène, le départ de chlorure d'éthyle au fur et à mesure de sa formation, et la réaction est quantitative, tandis qu'avec d'autres halogénures RX , il se produit des réactions secondaires : la formation d'un nouvel halogénure $\text{R}'\text{X}$ entraîne une isomérisation du phosphite trialcoylique, à moins que l'on n'élimine ce nouvel halogénure par distillation au fur et à mesure qu'il se forme; c'est ce que l'on a constaté dans le cas de la préparation de l'iodométhane-phosphonate diéthylique :



Il a fallu distiller l'iodure d'éthyle, aussitôt formé, pour éviter cette isomérisation du phosphite triéthylique.

Il en a été de même dans la préparation d'un dodécane-phosphonate.

C'est pour cela que, pour ce travail, nous avons utilisé le phosphite triéthylique seulement dans le cas où l'on est obligé d'y avoir recours, quand les autres agents de phosphonation donnent des réactions anormales. Il

convient de l'employer surtout avec les dérivés chlorés, très rarement avec les dérivés bromés.

b) Méthode aux phosphites dialcoyliques monosodiques

C'est Nylen [7] qui utilisa ce procédé pour la première fois en vue de la préparation des acides méthane-, éthane-, propane-phosphoniques.

En milieu inerte et anhydre, par action d'un phosphite dialcoylique et monosodique sur un halogénure d'alcoyle, on obtient facilement l'ester phosphonique correspondant.

Nous nous sommes servi du phosphite dibutylique en raison d'avantages multiples : on l'obtient facilement à partir d'un alcool rendu anhydre par simple distillation; son dérivé sodé est soluble dans tous les solvants inertes; vis-à-vis de l'hydrolyse, les esters butyliques sont très stables, ce qui rend possible la séparation de l'halogénure de sodium par simple lavage à l'eau. Au contraire, les esters diéthyliques, instables en présence d'eau, ne peuvent être débarassés de l'halogénure de sodium que par filtration et cette filtration est longue, en raison du colmatage des filtres par l'halogénure insoluble dans un solvant tel que le benzène.

Une excellente préparation du phosphite dibutylique est décrite par MacCombie et Saunders [8] qui font agir directement le trichlore de phosphore sur l'alcool butylique normal anhydre, dans le tétrachlorure de carbone.

On peut soder cet ester faiblement acide, avec du sodium métallique à la température d'ébullition du solvant [9].

Lors de la phosphonation, nous avons observé que, comme on pouvait le prévoir, les dérivés halogénés présentent une décroissance de réactivité dans le sens iode, brome, chlore.

Nous avons confirmé cette observation sur la préparation de l'acide naphthylméthane-phosphonique : on a eu un doublement de la molécule, et pas de dérivé phosphoré, avec le chlorométhylnaphtalène, tandis que, en échangeant préalablement l'halogène, on a obtenu le composé cherché.

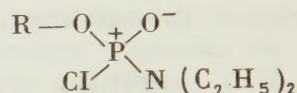
PHOSPHONATION : Après sodation du phosphite dibutylique, l'halogénure est ajoutée dans le ballon en une demi-heure et le mélange est maintenu à reflux pendant cinq à six heures. La précipitation commence aussitôt; elle est déjà presque totale au bout de 15 à 20 minutes. On ajoute alors de l'eau; on sépare la couche organique, la lave deux ou trois fois; on la

sèche sur du sulfate de sodium anhydre. On chasse le solvant. Le phosphonate est distillé et enfin hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique concentré pendant 15 à 20 heures. Ensuite on évapore pour avoir l'acide. On le purifie par recristallisation dans l'eau ou dans un solvant organique.

Nous nous sommes servi de l'ester dibutylique monosodé surtout avec les dérivés iodés et bromés.

II. — SYNTHÈSES CHIMIQUES

A. — RECHERCHES PRÉLIMINAIRES



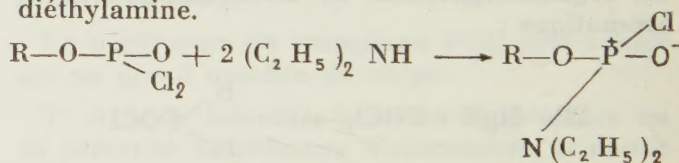
a) Diéthylamino-alcoxy-oxychlorophosphines :

En vue d'une utilisation éventuelle comme antimite, nous avons préparé les composés de cette série correspondant à : $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $n \text{ C}_6\text{H}_{13}$, $n \text{ C}_8\text{H}_{17}$, $n \text{ C}_{12}\text{H}_{25}$.

Ces produits très instables étaient déjà altérés lorsque les analyses ont pu être effectuées. Nous ne décrirons que la préparation du composé éthylé.

Dans un ballon entouré d'un mélange réfrigérant, une molécule d'alcool absolu a été versée goutte à goutte dans une molécule d'oxychlorure de phosphore fraîchement distillé.

On chasse l'acide chlorhydrique par un courant d'azote sec. L'éthoxyoxydichlorophosphine ($E_{15} 80-90^\circ$) est traitée par deux molécules de diéthylamine.



On la dissout, pour cela, dans 75 cm³ d'éther anhydre qu'on agite (dans un mélange réfrigérant) et on ajoute peu à peu 14,3 g d'amine, goutte à goutte avec une ampoule. On décante le précipité de chlorhydrate et on lave avec de l'éther anhydre. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures. Ensuite, on chasse l'éther et on distille ($E_{15} = 113^\circ$).

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NPCL}$.

Calculé : C % : 36,1 H % : 7,5 N % : 7,0

Trouvé : C % { 33,77 H % { 7,7 N % { 6,81
 33,71 7,6 6,94

b) Acides phosphiniques et leurs sels

Nous nous sommes proposé de préparer quelques acides et surtout leurs sels de calcium, en vue d'une action pharmacodynamique éventuelle, et avec l'espoir d'une absence de toxicité, ces composés paraissant susceptibles d'équilibrer le rapport P/Ca dans les organismes vivants.

1. α -Hydroxy-éthane-phosphinate de calcium.

Pour cela, nous avons préparé tout d'abord l' α - hydroxy - éthane - phosphinate de calcium $(\text{CH}_3\text{—CH—(OH)—PO}_2\text{H})_2\text{Ca}$.

Dans un ballon à col long, nous introduisons, lentement et en agitant, dans 132 grammes de solution aqueuse d'acide hypophosphoreux à 50 %, 15 grammes de paraldéhyde pur fraîchement distillé. Nous observons une réaction à chaque goutte de paraldéhyde et nous continuons jusqu'à épuisement.

Quand nous avons fini, nous chauffons au bain-marie pour décomposer doucement le paraldéhyde en éthanal, ce qui provoque une petite ébullition à reflux; nous chauffons ensuite très fortement et après quelques heures, à 80°; le chauffage est maintenu pendant 3 jours, avec arrêt la nuit; au bout du troisième jour, l'odeur piquante de l'aldéhyde a disparu, ce qui montre que la réaction est terminée.

Nous ajoutons alors quatre volumes d'eau froide et ensuite 40 à 45 g de dihydroxyde de calcium, préparé au préalable à partir de chaux vive; cet hydrate est introduit en suspension dans de l'eau, jusqu'à réaction alcaline. Nous filtrons ensuite sur buchner l'excès de chaux et les sels insolubles. L'hydrate qui est dissous est carbonaté par un courant d'anhydride carbonique jusqu'à cessation de précipitation.

Après filtrage et évaporation au bain-marie presque à sec, la masse, renfermant encore environ 30 % d'eau résiduelle, est transvasée dans un ballon de 250 cm³. Nous ajoutons de l'alcool méthylique; nous chauffons à reflux pendant une heure et nous filtrons aussitôt à chaud. Nous distillons la solution méthylique au bain-marie, avec un réfrigérant descendant pour récupérer l'alcool, et le produit qui reste est séché dans le vide (35 grammes). Un nouvel épuisement par l'alcool méthylique fournit encore environ 8 grammes de produit plus pur que le premier. Dans cette opération, nous

avons observé que la présence de l'eau est nécessaire pour l'extraction.

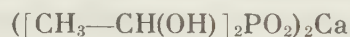
Pour vérifier la pureté des produits et pour nous assurer qu'ils ne contenaient pas d'hypophosphites, nous avons effectué la réaction au sulfate de cuivre: la première et la deuxième fraction n'étaient pas réductrices, tandis que la troisième l'était et contenait donc des hypophosphites.

Analyse : $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_6\text{P}_2\text{Ca}$.

Trouvé : C % : 18,16 H % : 4,48

Calculé : C % : 18,6 H % : 4,65

2. Bis - hydroxyéthane-phosphinate de calcium



Nous l'avons préparé de la même manière que le sel précédent, mais avec la seule différence que nous nous sommes servi de 66 grammes d'acide hypophosphoreux à 50 % et avons ajouté 45 grammes de paraldéhyde (en excès goutte à goutte). On voit que le produit brunit, mais l'odeur de l'aldéhyde persiste toujours, et nous continuons à chauffer pendant trois jours.

Ensuite, nous avons opéré comme dans la préparation précédente. Nous avons obtenu des cristaux jaunâtres (environ 81 grammes).

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{O}_8\text{P}_2\text{Ca}$.

Calculé : C % : 22,0 H % : 4,59

Trouvé : C % : 22,30 H % : 5,06

3. Hydroxy-2 phényl-hydroxyméthane-phosphinate de calcium :



Dans un ballon à col long, nous avons traité 40 grammes d'acide hypophosphoreux à 50 % par 12 grammes d'aldéhyde salicylique à reflux pendant 5 jours, jusqu'à disparition de l'odeur de l'aldéhyde. Puis, une fois la réaction terminée, nous avons ajouté quatre volumes d'eau et de l'oxyde de calcium jusqu'à alcalinité. Il est resté de la chaux que nous avons essorée, et nous avons envoyé un courant d'anhydride carbonique dans le filtrat. Aussitôt, nous avons filtré. Cette précipitation a été poursuivie jusqu'à abaissement du pH à 7.

Nous avons ensuite évaporé la solution au bain-marie jusqu'à 30 % d'eau et repris par l'alcool méthylique (à reflux pendant une heure). Nous avons filtré à chaud, chassé l'alcool

et évaporé jusqu'à obtention de cristaux jaunes. En répétant deux fois de suite la même opération, nous avons obtenu 12 grammes de sel brut.

Les produits obtenus dans ces trois extractions n'ont pas réduit le sulfate de cuivre, tandis que la quatrième extraction contient des hypophosphites et réduit le cuivre.

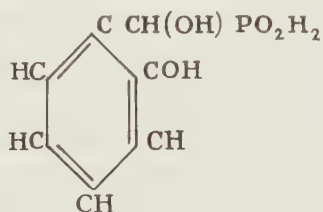
Le produit pur est soluble à 20 % dans l'eau.

Analyse : $C_{14}H_{16}O_8P_2Ca$.

Calculé : C % : 40,57 H % : 3,8

Trouvé : C % : 40,07 H % : 3,5

4. Acide hydroxy-2 phényl-hydroxyméthane-phosphinique



Pour la préparation de cet acide, nous nous sommes servi de l'acide hyphosphoreux à 50 % : 200 grammes sont chauffés à reflux pendant 5 jours, avec 60 grammes d'aldéhyde salicylique jusqu'à disparition de l'odeur de l'aldéhyde.

Nous avons repris par l'eau et nous avons évaporé.

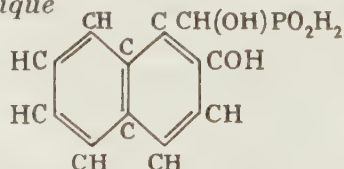
On recristallise dans l'eau et l'acide grisâtre devient jaune clair ($F = 170^\circ$).

Analyse : $C_7H_9O_4P$.

Calculé : C % : 44,68 H % : 4,7 P % : 16,48

Trouvé : C % : 44,08 H % : 4,8 P % : 16,20-16,35

5. Acide hydroxy-2 naphtyl-hydroxyméthane-phosphinique



Même méthode à partir de l'hydroxy-2 naphthaldéhyde-1 [10]). Cristaux rose clair ($F = 185-186^\circ$).

Analyse : $C_{11}H_{11}O_4P$.

Calculé : C % : 55,46 H % : 4,8 P % : 13,00

Trouvé : C % : 55,06 H % : 4,6 P % : $\left\{ \begin{array}{l} 12,66 \\ 12,98 \\ 13,10 \end{array} \right.$

B. — ESTERS ARYLOXYMÉTHANE-PHOSPHONIQUES



L'acide hydroxyméthane-phosphonique $HO-CH_2-PO_3H_2$ étant très facile à préparer à partir du formol et du trichlorure de phosphore, nous nous sommes efforcés de remplacer l'hydroxyle par un atome de chlore, avec l'espoir d'obtenir aisément une matière première qui se prêtât à la préparation de nombreux acides organophosphoriques.

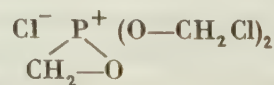
Dans ce but, nous avons entrepris tout d'abord la préparation de l'acide hydroxyméthane-phosphonique, selon la méthode de Page [11], par action du trioxyméthylène sur le trichlorure de phosphore.

Nous avons cherché à remplacer l'hydroxyle alcoolique par un halogène selon diverses méthodes classiques.

a) *Action du chlorure de thionyle.* — Nous avons chauffé, pendant 3 heures à reflux, 11,2 g d'acide hydroxyméthane-phosphonique avec 45 g de chlorure de thionyle. Ensuite, nous avons chassé l'excès de chlorure de thionyle, mais nous avons récupéré le produit de départ, sans obtention du dérivé chloré.

b) *Action de l'acide bromhydrique.* — Nous avons pris 11,2 g d'acide hydroxyméthane-phosphonique et 50 g d'acide bromhydrique à 48 %. Ce mélange devient homogène à l'ébullition qu'on continue pendant 4 heures. Après filtration et évaporation au bain-marie jusqu'à masse constante, pour chasser l'excès d'acide bromhydrique, on sèche la masse sirupeuse dans un dessiccateur à vide muni d'anhydride phosphorique. La cristallisation est très lente, même après amorçage avec un cristal; le point de fusion est le même que celui du produit de départ, et le point de fusion des mélanges est identique. Le produit ne renferme pas de brome.

c) *Action de l'acide chlorhydrique gazeux.* — Un troisième essai a conduit à faire passer de l'acide chlorhydrique gazeux, avant l'hydrolyse, pendant trois heures, dans le liquide visqueux et huileux auquel on a attribué la constitution.



On le dissout ensuite dans l'eau, comme précédemment. On filtre et on évapore au bain-marie jusqu'à masse constante. Les cristaux prismatiques obtenus sont mis au dessiccateur, après lavage au benzène dans lequel cet acide n'est pas soluble; on retrouve le point de fusion de l'acide initial 85-86° et la même courbe de titrage électrométrique. Il n'y a pas eu de fixation de chlore.

d) *Action du pentachlorure de phosphore.* —

Une autre méthode envisagée est l'action du pentachlorure de phosphore sur l'huile visqueuse (non hydrolysée). Nous avons pris 0,1 molécule d'acide pour 0,3 de pentachlorure de phosphore. Après 3 heures de reflux, à la distillation dans le vide sous 35 mm, passe l'oxychlorure et, sous 20 à 25 mm, un liquide qui est un mélange d'oxychlorure de phosphore et d'un ester trichloré que l'on n'a pas identifié; même en hydrolysant, on n'obtient pas l'acide monochloré pur.

Nous avons voulu, pour plus ample vérification, préparer les sels d'aniline. Nous avons dissous 1,12 g d'acide hydroxyméthane-phosphonique dans un mélange d'alcool et d'éther anhydre; 0,93 g d'aniline dans l'éther donne un précipité blanc. Ensuite, nous avons pris 1,3 g d'un de ces acides présumés chlorés dissous dans le mélange d'alcool et d'éther anhydre, et 0,93 g d'aniline dans l'éther et nous avons eu un précipité blanc. Nous avons essoré et séché ces sels sous vide. Ils ont le même point de fusion et le même poids moléculaire par titrage à la soude. Cela constitue une preuve supplémentaire du fait qu'on n'a pas eu de fixation de chlore.

Une autre tentative a été effectuée selon la *méthode de Prat* [12]. Dans l'action de pentachlorure de phosphore sur l'acide hydroxyméthane-phosphonique, il se forme surtout le dérivé trichloré $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{POCl}_2$, accompagné du tétrachloré $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{POCl}_2$.

Dans un ballon, nous faisons réagir 0,1 molécule d'acide hydroxyméthane-phosphonique avec 0,3 molécule de pentachlorure de phosphore. On chauffe un peu pour déclencher et compléter la réaction.

L'oxychlorure formé dissout le produit chloré; on maintient à reflux pendant une heure et, lorsque la réaction est terminée, il reste une masse homogène jaunâtre avec un dépôt. On

distille ensuite sous vide; l'oxychlorure de phosphore passe à 35° sous 25 mm. On recueille entre 96° et 100° sous 20 mm.

Les analyses ont montré que cette fraction est constituée par un mélange des acides monochloré et dichloré.

Avant d'abandonner tous les essais en vue de l'obtention de l'acide monochloré pur, nous nous sommes proposé de le préparer en améliorant ou en modifiant le mode opératoire précédent.

1° Essai sur l'acide hydroxylé, ou sur l'huile non hydrolysée, avec deux molécules de pentachlorure de phosphore et une molécule de trichlorure.

2° Essai sur l'huile non hydrolysée avec trois molécules de pentachlorure.

Tous ces essais ont été portés à reflux pendant dix heures. Ensuite, nous avons distillé sous vide et recueilli de 85° jusqu'à 100° sous 20 mm.

Pour vérifier les résultats, nous avons préparé les sels de strontium, en neutralisant par la soude, puis en ajoutant à l'ébullition une solution bouillante de chlorure de strontium; le phosphonate précipite. Nous sommes arrivés à le recrystalliser.

Analyse : Sr % calculé 40, trouvé 39, mais il n'y a pas eu fixation de chlore.

Nous avons analysé aussi l'ester, avec le même résultat. Nous avons eu toujours le produit hydroxylé.

La méthode des auteurs russes [13] ne nous a pas permis de faire mieux : alors qu'ils travaillaient en autoclave, nous avons essayé d'opérer à reflux pour des raisons d'appareillage. Il nous a fallu renoncer à toute autre tentative.

Emploi de l'iodométhane-phosphonate diéthylique. — Ces échecs montrent que l'alcool phosphonique en alpha présente, vis-à-vis des agents d'halogénéation, une stabilité extraordinaire par rapport aux propriétés d'une fonction alcool normale.

Il nous a donc fallu recourir, dans de nombreux cas, à l'emploi de l'iodométhane-phosphonate diéthylique dont on connaît une bonne synthèse directe par phosphonation de l'iodure de méthylène [14].

A partir de ce composé, nous avons obtenu une série de corps nouveaux, les esters mono-

éthyliques suivants :

— Dichloro-2,4 phénoxyméthane - phosphonate monoéthylique;

— Dichloro-2,4 α -naphtoxyméthane-phosphonate monoéthylique;

— α -naphtoxyméthane - phosphonate monoéthylique;

— β -naphtoxyméthane - phosphonate monoéthylique, ainsi que certains dérivés aminés $\text{Ar}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$.

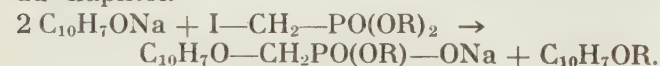
Préparations de ces produits :

1. *Dichloro-2,4 phénoxyméthane-phosphonate monoéthylique.* Cet ester a été préparé selon la méthode de Maguire, Shaw et Greenham [15].

2. *β -naphtoxyméthane - phosphonate monoéthylique.*

Quatre grammes de β -naphtol sont dissous dans 25 cm³ d'alcool éthylique renfermant 0,6 g de sodium à l'état d'éthylate; on ajoute 4,5 g d'iodométhane-phosphonate diéthylique et on chauffe la solution à reflux pendant deux heures dans un bain métallique à 170°-180°.

Après refroidissement, l'émulsion résultant d'une agitation avec 100 cm³ d'eau est extraite au benzène (60 cm³) qui enlève l'éther éthylique du naphthol.



La solution aqueuse acidifiée est épuisée par de l'éther. Le monoester-monoacide jaune clair est enfin cristallisé successivement dans des mélanges de benzène et d'éther de pétrole, d'alcool et d'eau. $F = 85^\circ$; Rdt : 27 %.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$.

Calculé :

C % : 58,65 - H % : 5,63 - P % : 11,65

Trouvé :

C % : 57,18 - H % : 5,43 - P % : 11,29 - 11,76

Le titrage électrométrique indique effectivement la présence d'une seule fonction acide.

3. - *α -naphtoxyméthane-phosphonate monoéthylique :*

Nous avons obtenu cet acide, de la même manière, en partant de l' α -naphtol, $F : 98^\circ$.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{P}$.

Calculé :

C % : 58,65 - H % : 5,63 - P % : 11,65

Trouvé :

C % : 57,91 - H % : 5,93 - P % : 11,35 - 11,62

4. - *Dichloro-2,4 naphtoxyméthane-phosphonate monoéthylique.*

Cet acide ($F = 240^\circ$, Rdt : 33 %) a été préparé à partir du dichloro-2,4 α -naphtol [17].

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}_2\text{P}$.

Calculé :

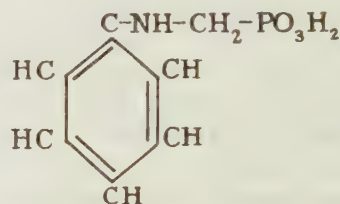
C % : 46,5 - H % : 3,88 - P % : 9,25

Trouvé :

C % : 46,03 - H % : 3,48 - P % : 8,90 - 9,24

Acides aminés

1. - *Acide phénylaminométhane - phosphonique.*



Nous avons entrepris de préparer l'acide phénylaminométhane-phosphonique. Pour cela, nous avons maintenu de l'iodométhane-phosphonate diéthylique (0,0125 mol; 3,6 g) avec quatre molécules d'aniline (4,6 g) à reflux pendant trois heures au bain métallique, à 180°. Après refroidissement, nous avons ajouté de la soude à 40 % (4 g) et nous avons entraîné à la vapeur d'eau pour enlever l'excès d'aniline (3 g environ). Ensuite, nous avons repris par l'eau, acidifié par de l'acide chlorhydrique et fait bouillir pendant 7 heures. Après hydrolyse, nous avons concentré et du chlorure de sodium a précipité.

Nous reprenons alors par l'alcool absolu et nous filtrons le chlorure de sodium. Une fois l'alcool évaporé, il reste un résidu pâteux que nous acidifions par l'acide chlorhydrique et évaporons; nous reprenons de nouveau par l'alcool à chaud, pour extraire le produit, et nous neutralisons à l'aide d'aniline comme G. M. Kosolapoff l'indique dans un cas analogue [33] : l'acide précipite. Nous le recristallisons dans l'alcool à 90 % et nous obtenons des cristaux blancs. $F = 145^\circ$, Rdt : 38,5 %.

Cet acide est contaminé par un peu de sels d'aniline.

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NP}$.

Calculé :

C % : 44,92 - H % : 5,8

N % : 7,43 - P % : 16,62

Trouvé :

C % : 44,51 - H % : 5,7

N % : 8,42 - P % : 15,40 - 16,43

2. - Acide phényl-méthylaminométhane-phosphonique.

Nous avons préparé cet acide de la même manière que le précédent, en nous servant de la monométhylaniline. F : 155°, Rdt : 40 %.

Analyse : $C_8H_{12}O_3NP$.

Calculé :

C % : 47,80 - H % : 5,80

N % : 6,96 - P % : 15,42

Trouvé :

C % : 48,31 - H % : 5,85

N % : 8,76 - P % : 14,71 - 15,40

3. - Acide α -naphtylaminométhane-phosphonique.

Nous avons préparé cet acide de la même manière que le précédent, en nous servant de l' α -naphtylamine fraîchement distillée. Cristaux violet clair. F : 160°; Rdt : 76 %.

Analyse : $C_{11}H_{12}O_3NP$.

Calculé :

C % : 55,69 - H % : 5,06

N % : 5,90 - P % : 13,12

Trouvé :

C % : 57,25 - H % : 5,63

N % : 7,91 - P % : 13,68 - 13,08

Les analyses montrent que, comme le premier, ces deux acides renferment également des sels d'aniline entraînés lors de la neutralisation par cette base.

C. - DANS LA SÉRIE DU NAPHTALÈNE

Nous nous sommes proposé de préparer, à l'état pur, des acides phosphoniques comparables à l'acide α -naphtylacétique dont les propriétés phytohormonales sont bien connues. Le produit le plus voisin est l'acide α -naphtylméthane-phosphonique $C_{10}H_7-CH_2-PO_3H_2$.

Pour cela, nous avons utilisé, comme agents de phosphonation, les esters phosphoreux, suivant le cas, un ester dialcoylique ou un ester trialcoylique, ce qui nous a permis de préciser les meilleures conditions d'emploi de ces réac-

tifs de phosphonation. Nous avons déjà signalé que, vis-à-vis d'un phosphite dialcoylique monosodique, les dérivés halogénés présentent une décroissance de réactivité dans le sens iode, brome, chlore : avec l'iode et le brome, les réactions de phosphonation sont immédiates, tandis qu'avec le chlore, elles sont insignifiantes : il y a doublement du radical.

Signalons aussi que les halogènes, surtout les chlorures, réagissent difficilement s'ils sont fixés sur un carbone secondaire, et encore moins bien sur un carbone tertiaire, comme on le verra ultérieurement.

Ces constatations ont été vérifiées dans divers cas. Les essais de phosphonation du chlorométhyl-1 naphthalène [18], par le phosphite dibutylique sodé en solution benzénique, n'avaient fourni que des produits organiques non phosphorés : le premier, fondant à 109°, est du dinaphtylméthane; l'autre (F = 205°) est le bis- α -naphtyl-1,2 éthane, résultant d'une soudure des radicaux hydrocarbonés de deux molécules du chlorométhyl-1 naphthalène, réaction comparable à celle qui a été observée antérieurement dans notre laboratoire pour des esters d'acides aliphatiques α -halogénés (Thèse Chavane [19]). Cette réaction a été confirmée, ici aussi, par la mise en évidence d'une petite quantité d'ions hypophosphate.

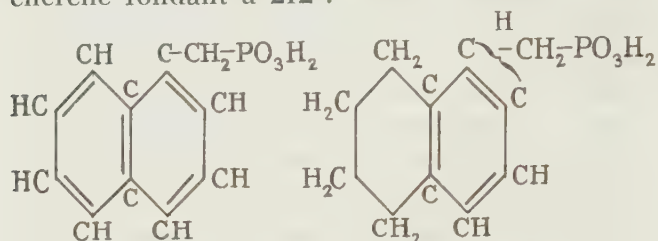
En agitant l'halogénure pendant vingt minutes, avec le phosphite dibutylique sodé dans le xylène bouillant, nous avons pu isoler des traces de l'acide cherché, mais ce sont les réactions secondaires qui prédominent de beaucoup.

Il en est tout autrement si l'on traite par le phosphite dibutylique sodé dans le benzène, l'iodométhyl-1 naphthalène obtenu par échange d'halogène à partir du dérivé chloré (9,5 g de chlorométhyl-1 naphthalène et 7,5 g d'iodure de sodium dans 50 cm³ d'acétone sèche, bouillant à reflux pendant une heure; on filtre et on chasse le solvant).

L'halogénure très fragile est ajouté en une seule fois et on chauffe progressivement à l'ébullition qui est maintenue pendant quatre heures; l'ester formé est hydrolysé sans distillation préalable, par l'acide chlorhydrique concentré. Le rendement a été de 77 %, en acide pur recristallisé dans l'eau bouillante. F = 212°.

Pour vérifier l'identité du produit obtenu, nous l'avons re-préparé par l'action du phosphite triéthylique, selon les indications de Koso-

lapoff [20]. Ce procédé fournit aisément l'acide cherché fondant à 212°.



1. - *Acides α et β -tétrahydro-5, 6, 7, 8 naphthyl-méthane-phosphoniques.* — Le mélange des dérivés de la tétraline chlorométhylée [18] en α (30 %) et en β (70 %) sur le cycle aromatique ($E_{13} = 148^\circ$), obtenu par la même méthode que le dérivé du naphthalène, nous a donné un mélange d'acides phosphoniques dont nous nous sommes proposé de comparer l'activité à celle que présentent les acides carboxyliques correspondants.

Première préparation : Nous avons chauffé à reflux 14 g de chlorométhyltétraline et 14 g de phosphite triéthylique, pendant 5 heures, à 230° au bain d'huile. On observe un départ de chlorure d'éthyle. Après avoir chassé l'excès de phosphite triéthylique, nous hydrolysons l'ester avec de l'acide chlorhydrique concentré (12 heures à l'ébullition). On essore et on évapore l'acide chlorhydrique, pour récupérer l'acide phosphonique dissous, et on épuise ensuite le résidu par une nouvelle hydrolyse.

L'acide repris par l'eau bouillante fournit, après refroidissement, de beaux cristaux fondant à 185°. Rendement 85 %.

Deuxième préparation : Nous avons pris 9,5 g de chlorométhyltétraline qui a été transformée en dérivé iodé, comme le chlorométhyl-1 naphthalène.

L'iodométhyltétraline a été introduite en une seule fois dans la solution benzénique du phosphite dibutylique sodé. La précipitation de l'iodure de sodium commence immédiatement; après six heures de reflux, on traite par l'eau, décante la couche benzénique et chasse le solvant, après séchage sur sulfate de sodium anhydre.

Le résidu est soumis à une longue hydrolyse par l'acide chlorhydrique concentré (20 heures à l'ébullition) et l'acide est purifié comme pré-

cédemment, par cristallisation dans l'eau bouillante; le rendement atteint 72 %, $F = 185^\circ$.

Analyse : $C_{11}H_{15}O_3P$.

Calculé : C % : 58,4 - H % : 6,63 - P % : 13,71

Trouvé : C % { 58,22 - H % { 6,60 - P % { 13,65
 { 58,24 { 6,58 { 13,72

Si l'on cherche à phosphoner directement le dérivé chloré par le phosphite dibutylique sodé, on n'obtient que des traces de l'acide cherché.

2. - *Acide α -naphthyl hydroxyméthane-phosphonique.* — Cet acide a été envisagé en raison de la facilité d'obtention des acides phosphoniques hydroxylés en α à partir des aldéhydes [5].

Il a été préparé à partir de l'aldéhyde α -naphthoïque obtenu par la méthode de Bodroux [21] à l'aide de l'orthoformiate d'éthyle.

On mélange, dans un ballon muni d'un tube de garde à chlorure de calcium, 5 g d'aldéhyde α -naphthoïque, 6,5 g de trichlorure de phosphore et 10 g d'anhydride acétique. La couleur devient brune; nous avons évité que la température ne dépasse 40°. Le mélange est abandonné pendant 24 heures à la température ambiante.

Nous distillons ensuite les sous-produits volatils, sous pression réduite (50 à 60 mm) par chauffage à 50° pendant deux heures, et il reste une résine visqueuse, soluble dans le chloroforme.

Le résidu d'évaporation de la solution chloroformique est traité par de l'eau bouillante pendant quelques heures et on obtient un produit gommeux qui est cristallisé dans l'acide chlorhydrique dilué et recristallisé dans l'eau bouillante. $F = 156-153^\circ$; Rdt : 70 %.

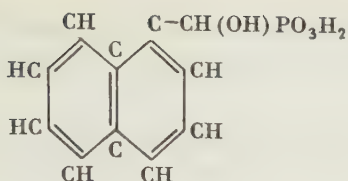
Pour préparer le sel d'aniline, nous avons dissous dans l'alcool le produit brut obtenu après traitement par l'eau et ajouté un excès d'une solution étherée d'aniline. Le précipité jaune qui se forme instantanément est essoré, lavé avec un mélange éther-alcool, recristallisé dans l'alcool et séché. $F = 170^\circ$.

L'acide régénéré de son sel fond à 158°.

Analyse : $C_{11}H_{11}O_4P$.

Calculé : C % : 55,54 - H % : 4,6 - P % : 13,0

Trouvé : C % { 55,34 - H % { 4,4 - P % { 13,10
 { 55,60 { 4,5 { 12,90

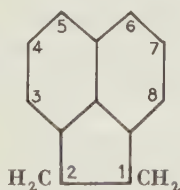


D. — DANS LA SÉRIE DE L'ACÉNAPHTÈNE

L'acenaphtène également nous a intéressé comme point de départ pour la synthèse de quelques dérivés susceptibles de présenter une activité physiologique analogue à celles des diverses « hormones végétales ».

Cet hydrocarbure a été découvert en 1867 par Berthelot qui l'a isolé du goudron de houille; d'autres chimistes ont ensuite confirmé et étendu ses recherches. C'est par ces travaux qu'on a pu, aux environs de 1900, en établir le comportement chimique d'une façon certaine, mais cette étude est beaucoup moins développée que celle du naphthalène auquel on rattache l'acenaphtène. Cependant, depuis 1935, des recherches très intéressantes ont été faites par Fieser sur le plan théorique et synthétique.

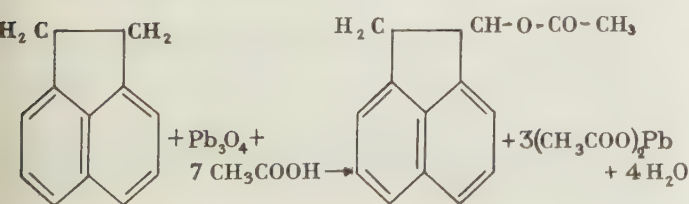
Le noyau est formé par deux cycles hexagonaux accolés, auxquels est fixé un pont diméthylénique joignant deux carbones situés en position *péri* l'un par rapport à l'autre.



Le numérotage que nous adopterons est celui de F. Sachs et Mosebach.

Le composé ayant servi de point de départ pour nos synthèses est l'acenaphtène lui-même qui a été transformé d'une part en acenaphténol-1, d'autre part en acenaphtaldéhyde-5.

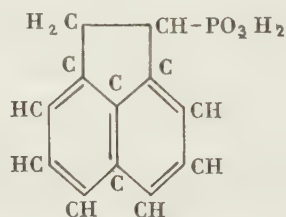
L'acenaphténol-1 a été préparé par oxydation de l'acenaphtène au moyen de minium en milieu acétique, selon la méthode de Fieser et Cason [22].



Cet acenaphténol nous a servi de produit de départ pour la préparation de divers composés envisagés.

Nous l'avons bromé par le tribromure de phosphore [23]. Le dérivé obtenu est instable et on doit l'utiliser aussitôt.

1. - Acide acenaphtène-phosphonique-1.



Pour la préparation de cet acide, nous avons eu recours à l'action des esters phosphoreux sur le produit bromé.

Nous avons fait agir le phosphite triéthylique, mais la réaction fournit seulement le bis-acenaphtyle-1,1' fondant à 285° . Picrate $F = 270^\circ$ [24].

Après cet échec, nous avons pensé que les phosphites dialcoyliques sodés, par exemple le phosphite dibutylique sodé, agiraient peut-être mieux sur le bromo-1 acenaphtène. Dans ce but, nous avons introduit dans le réactif (9,5 g de phosphite dibutylique sodé, dans environ 125 cm^3 de benzène) en une seule fois, notre dérivé bromé (6 g) dilué dans environ 4 fois son poids de benzène. La précipitation commence instantanément; elle paraît totale au bout de quinze minutes et le chauffage à reflux est poursuivi pendant quelque temps encore.

Après refroidissement, nous avons ajouté de l'eau et nous avons séparé la couche organique de la couche aqueuse. La solution benzénique a été lavée trois fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures. Nous avons chassé le benzène et obtenu l'acenaphtène-phosphonate dibutylique-1.

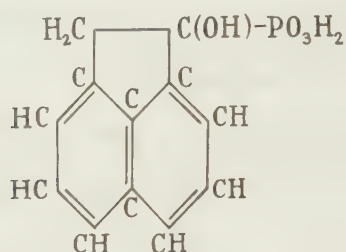
Cet ester a été soumis à une hydrolyse par l'acide chlorhydrique concentré, pendant 16 heures; par refroidissement, l'acide précipite en petites écailles.

Après recristallisation dans l'eau bouillante, on a de beaux cristaux blancs. $F = 220^\circ$; Rdt : 40 %.

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{P}$.

Calculé : C % : 61,53 - H % : 4,70 - P % : 13,25
 Trouvé : C % { 61,33 - H % { 4,90 - P % { 13,34
 60,74 4,82 13,00

2. - Acide hydroxy-1 acénaphène-phosphonique-1.



Cet acide α -hydroxylé a été préparé par la méthode habituelle qui consiste à faire agir le trichlorure de phosphore sur les aldéhydes et les cétones.

Pour cela, nous avons oxydé l'acénaphténo-1 par l'anhydride chromique, pour avoir l'acénaphténone, la cétone cherchée [22].

Une fois l'acénaphténone obtenue, en refroidissant extérieurement, nous avons mélangé dans une fiole conique, 3 g d'acénaphténone et 4,5 g de trichlorure de phosphore; après une heure, nous avons ajouté 10 g d'acide acétique cristallisable. La réaction est vive.

Pendant toute la nuit, on laisse reposer la masse qui a pris une coloration brune. Le lendemain, on la reprend par de l'eau que l'on évapore deux fois pour chasser au mieux l'acide chlorhydrique; on dissout dans le chloroforme et on distille le solvant. Le résidu est chauffé avec de l'eau bouillante à reflux pendant plusieurs heures. En refroidissant, on obtient un dépôt de cristaux ($F = 195^\circ$) qu'on sépare. On évapore la solution résiduelle pour récupérer le produit dissous; on renouvelle le reflux dans les mêmes conditions jusqu'à épuisement; il reste une gomme.

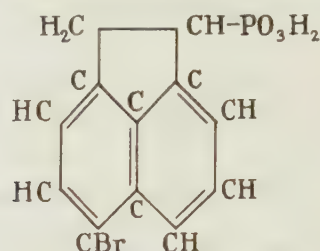
Le produit est jaune clair, ce qui nous a fait croire tout d'abord à une déshydratation en acide acénaphtylène-phosphonique-1, mais les résultats de l'analyse concordent mieux avec les taux prévus pour l'acide hydroxylé. - Rdt : 22,5 %.

Analyse : $C_{12}H_{11}O_4P$.

Calculé : C % : 57,6 - H % : 4,4 - P % : 12,4

Trouvé : C % { 56,96 - H % { 4,28 - P % : 12,19
 { 56,56 { 4,23

3. - Acide bromo-5 acénaphène-phosphonique-1.



Pour la préparation de cet acide, nous avons eu recours au dibromo-1,5 acénaphène préparé selon les indications de Kalopissis [25].

Nous avons fait réagir le dibromo-1,5 acénaphène avec le phosphite dibutylique sodé, parce que nous avons pensé que ce dernier serait préférable à l'ester triéthylique, étant donné que les dérivés bromés agissent mieux sur lui.

Dans ce but, nous avons introduit dans le réactif (9,5 g de phosphite dibutylique, sodé dans environ 125 cm³ de benzène), en une seule fois, notre dérivé dibromé-1,5 dilué dans environ quatre fois son poids de benzène.

La précipitation commence aussitôt et elle est déjà importante au bout de 20 minutes; on continue le chauffage à reflux pendant quelques heures encore.

Après refroidissement, nous avons ajouté de l'eau et nous avons séparé la couche organique de la couche aqueuse. La solution benzénique a été lavée trois fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures. Nous avons chassé le benzène et obtenu le bromo-5 acénaphène-phosphonate dibutylique-1.

Cet ester a été soumis à une hydrolyse par de l'acide chlorhydrique concentré, pendant seize heures. Par refroidissement, l'acide précipite en petits cristaux blancs. $F = 235^\circ$; Rdt : 25 %.

Analyse : $C_{12}H_{10}O_3PBr, H_2O$.

Calculé :

C % : 43,50 - H % : 3,62 - Br % : 24,1 - P % : 9,36

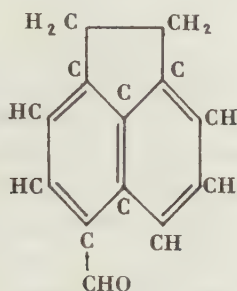
Trouvé :

C % : { 43,35 - H % : { 3,38 - Br % : { 24,00 - P % : { 9,24
 { 43,22 { 3,48 { 24,06 { 9,58

Un essai avec le phosphite triéthylique a provoqué une condensation de deux noyaux d'acénaphène.

Dans deux autres cas, c'est l'*acénaphthalaldéhyde-5* qui nous a servi de produit de départ [26].

Nous avons voulu au préalable chlorométhyliser l'acénaphène comme le naphthalène, au lieu de nous servir de l'aldéhyde, mais il nous a été impossible de réaliser cette réaction, car le produit se polymérise en une résine vert-olive qui se solidifie.



Cet aldéhyde a été préparé à partir de l'acénaphène, de la manière suivante, selon Fieser [26].

Un mélange de 43 g d'acénaphène avec 90 cm³ de N-méthyl-formanilide [27], 60 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 50 cm³ d'ortho-dichloro-benzène est agité et laissé pendant six jours à la température ambiante. La solution devient rouge et il se produit un lent dégagement d'acide chlorhydrique. Ensuite, on hydrolyse avec une solution de 150 g d'acétate de sodium cristallisé dans 150 cm³ d'eau, qu'on ajoute lentement pour éviter une réaction violente.

Le mélange est soumis à un entraînement à la vapeur d'eau; le solvant s'échappe en une demi-heure et le produit passe tout doucement.

Par filtration, on obtient l'aldéhyde avec un rendement de 40 g environ (F=105-107°). On recrystallise dans l'acide acétique dilué, ce qui donne de petits cristaux verdâtres (F=108°).

Réduction de l'acénaphthalaldéhyde : Nous avons utilisé l'isopropylate d'aluminium.

On ajoute 10 g d'aldéhyde bien sec à une solution chaude de 12 g d'isopropylate d'aluminium dans 65 cm³ d'alcool isopropylique, en agitant mécaniquement pour que la réduction soit régulière; sinon, le mélange devient pâteux et le rendement baisse. Puis on chauffe à l'ébullition de l'alcool jusqu'à ce qu'il ne distille plus d'acétone (5 à 7 heures), et on évapore pour éliminer tout l'alcool; on recrystallise dans le

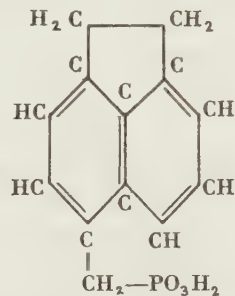
benzène et on obtient de petites aiguilles fondant à 153°.

Transformation de l'acénaphthylcarbinol-5 en bromométhyl-5 acénaphène.

Nous avons traité 6 g du produit, dissous dans 50 cm³ d'éther anhydre, par 1,23 cm³ de tribromure de phosphore dans l'éther. On laisse reposer une demi-heure, et le produit est repris par l'eau; on extrait à l'éther; la solution étherée est lavée et séchée; ensuite, on distille l'éther sous vide et on obtient une huile qui cristallise. Recrystallisée dans l'éther de pétrole, elle donne de petites aiguilles blanchâtres.

Le produit n'étant pas stable, il faut l'utiliser aussitôt.

4. - Acide acénaphthylméthane-phosphonique-5.



Une fois la matière première obtenue pour la préparation de l'acide, nous avons eu recours à l'action des esters phosphoreux sur ce produit bromé.

1° Action du phosphite triéthylique. — Nous avons pris 5 g de dérivé bromé et 5 g de l'ester triéthylique, et nous avons chauffé au bain métallique à 160° pendant trois heures.

Pour ne pas décomposer le produit, nous avons hydrolysé directement avec de l'acide chlorhydrique concentré, sans distillation préalable; au bout de douze heures, l'acide précipite. Nous avons continué jusqu'à épuisement. Nous avons purifié le produit par recrystallisation dans de l'eau chaude, ce qui, par refroidissement et évaporation, donne des cristaux blancs-gris. F=238°; Rdt : 30 %.

2° Action du phosphite dibutylique. — Nous avons eu recours à l'ester dibutylique sodé : nous avons pris 5 g du dérivé bromé et 0,05 molécule de phosphite dibutylique sodé; l'halogénure a été ajouté en une seule fois; un précipité se forme. Nous avons continué le chauffage pendant quelques heures. Ensuite, la couche organique a été lavée deux ou trois fois avec de

l'eau et séchée sur du sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures.

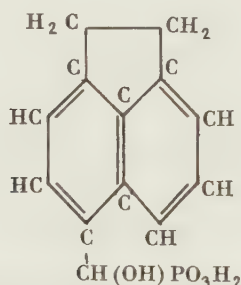
Après avoir chassé le benzène, nous avons hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique concentré pendant quinze heures. On continue cette hydrolyse jusqu'à épuisement; on a l'acide qui a le même point de fusion que celui qui est fourni par la méthode précédente.

Analyse : $C_{13}H_{13}O_3P$.

Calculé : C % : 62,90 - H % : 5,24 - P % : 12,50

Trouvé : C % $\left\{ \begin{array}{l} 62,34 \\ 62,35 \end{array} \right.$ - H % : 5,41 - P % $\left\{ \begin{array}{l} 12,61 \\ 12,32 \\ 12,49 \end{array} \right.$

5. - Acide acénaphthyl hydroxyméthane-phosphonique-5.



Cet acide a été préparé selon les méthodes habituellement utilisables à partir des aldéhydes et des cétones.

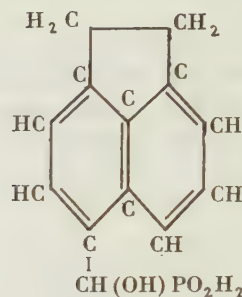
Nous avons pris 5 g d'acénaphthaldéhyde dans une fiole munie d'un tube à chlorure de calcium; nous y avons introduit 7,5 g de trichlorure de phosphore et après une heure, 15 g d'anhydride acétique, et nous avons laissé reposer toute la nuit. Le lendemain, on distille le produit sous 50 à 60 mm à 50-60°; on a une résine. On épuise par l'eau à reflux pendant plusieurs heures; le liquide laisse déposer des cristaux vert-jaune qu'on dissout dans l'acide chlorhydrique; on évapore et reprend plusieurs fois par l'eau (pour enlever, le mieux possible, l'acide chlorhydrique) et ensuite par l'alcool dilué qui donne des cristaux jaune verdâtre de l'acide. $F = 242^\circ$; Rdt : 49 %.

Analyse : $C_{13}H_{13}O_4P$.

Calculé : C % : 59,10 - H % : 4,93 - P % : 11,74

Trouvé : C % $\left\{ \begin{array}{l} 59,77 \\ 60,05 \end{array} \right.$ - H % : 5,30 - P % $\left\{ \begin{array}{l} 11,98 \\ 11,63 \\ 11,81 \end{array} \right.$

6. - Acide acénaphthyl hydroxyméthane-phosphinique-5.



Cet acide a été préparé par action de l'acide hypophosphoreux sur l'acénaphthaldéhyde.

Nous avons mélangé 5 g d'aldéhyde avec 10 g d'acide hypophosphoreux à 50 % et nous avons chauffé pendant neuf heures à reflux au bain-marie.

Lorsque l'on a eu une solution homogène, on a arrêté le reflux, évaporé l'alcool et laissé refroidir.

Le produit se fige en une masse pâteuse. Nous reprenons cette masse par quatre volumes de benzène bouillant et ajoutons un volume d'alcool chaud. La résine se dissout. Nous la traitons ensuite par l'alcool dilué et nous obtenons une masse qui se solidifie en cristaux jaunes constituant l'acide phosphinique cherché. $F = 210^\circ$; Rdt : 71 %.

Analyse : $C_{13}H_{13}O_3P$.

Calculé : C % : 62,90 - H % : 5,24 - P % : 12,5

Trouvé : C % : 62,30 - H % : 5,16 - P % $\left\{ \begin{array}{l} 12,35 \\ 12,60 \end{array} \right.$

E. - DANS LA SÉRIE DE LA PYRIDINE

La pyridine se rapproche du benzène par un grand nombre de propriétés. Mais cette base est très stable et se distingue du carbure par son indifférence plus accentuée vis-à-vis des acides sulfurique et nitrique, des halogènes.

Les dérivés halogénés ne sont connus qu'en nombre restreint et on les obtient le plus souvent par une voie indirecte, mais ils présentent en positions α et γ une remarquable mobilité du substituant, comparable à celle des bromures aliphatiques.

Cette série nous a intéressé pour la préparation des acides phosphoniques α ou γ analogues aux acides carboxyliques (acides isonicotinique, picolique).

Pour l'obtention de l'acide phosphonique en γ , nous nous sommes servi de la pyridine qui a été transformée en chlorure de pyridylpyridinium et en γ -aminopyridine [28], et ensuite en γ -bromopyridine [29].

Dans la décomposition du chlorure par l'ammoniaque, en autoclave d'acier 18/8, nous chauffons huit heures à 150-160° (nous avons constaté qu'il ne faut ni dépasser ni baisser cette température pour que le rendement soit acceptable).

Pour que le déplacement de la base soit possible dans l'entraînement à la vapeur d'eau surchauffée, il faut ajouter au moins 80 à 100 cm³ de soude; une première expérience avec 50 cm³ a donné des rendements médiocres.

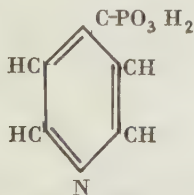
Ensuite, on concentre en distillant sous vide pour que l'amine ne s'évapore pas [28]. Mais nous avons constaté que si, au lieu d'effectuer la concentration sous vide, on évapore le distillat par petites quantités au bain-marie, au fur et à mesure de son obtention, on a un produit pur qui fond à 159°. Rendement : 25 g à partir de 100 g de pyridine.

Après avoir obtenu l'amine, nous l'avons transformée en dérivé bromé par la réaction de Sandmeyer [29].

Nous avons recueilli dans nos essais, pour 4 g de γ -aminopyridine, 3 cm³ d'huile, ce qui équivaut à 4 g de dérivé bromé que nous séchons en solution étherée sur du sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures à la glacière. Nous filtrons ensuite rapidement.

A cause de l'instabilité de ce composé, nous l'avons utilisé immédiatement sans chasser l'éther au préalable. En faisant passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans un échantillon de cette solution, nous avons obtenu un précipité blanc dont l'examen a confirmé l'identité de la γ -bromopyridine.

Acide γ -pyridine-phosphonique.



Pour la préparation de cet acide, nous nous sommes servi des esters phosphoreux, phos-

phite dibutylique sodé et phosphite triéthylique.

Avec le phosphite dibutylique sodé (0,05 molécule) dans le benzène, nous avons fait réagir le dérivé bromé obtenu, en solution étherée. On a eu un précipité instantané; nous avons continué à chauffer pendant quelques heures pour que la condensation soit complète.

Ensuite, nous avons lavé trois fois la solution pour dissoudre le bromure de sodium, et nous avons séparé la couche organique qui a été séchée sur sulfate de sodium anhydre pendant 24 heures. Le lendemain, nous avons chassé le benzène et hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique concentré pendant 12 heures. On n'a pas eu de précipité à cause de la solubilité de l'acide cherché dans la solution chlorhydrique. Cette dernière a donc été évaporée à sec. A la fin, nous avons eu des cristaux brun clair dont la purification par le noir animal dans un excès d'eau bouillante a donné des cristaux blancs qui ont été séchés au dessiccateur.

F = 220°; Rdt : 75 %.

Un deuxième essai a comporté une hydrolyse par de l'acide bromhydrique à 48 % : les résultats sont identiques.

Un essai avec le phosphite triéthylique n'a pas donné de résultat, car après l'hydrolyse, il est resté une pâte visqueuse brune qui n'a pas cristallisé.

Comme nous l'avions déjà constaté dans d'autres cas, cela montre que le phosphite dibutylique sodé agit mieux sur les dérivés bromés que ne le fait le phosphite triéthylique.

Analyse : C₅H₆O₃NP.

Calculé :

C % : 37,7 - H % : 3,7

N % : 8,8 - P % : 19,4

Trouvé :

C % : 36,9 - H % : 3,9

N % : 8,0 - P % : 18,90
18,95

Ces résultats analytiques s'expliquent pour une part par la présence d'humidité dans le produit qui est très hygroscopique.

F. — DANS LA SÉRIE DE L'INDOLE

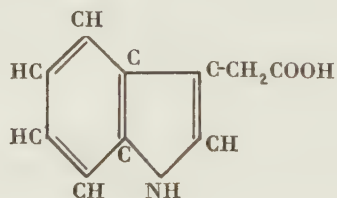
Le noyau de l'indole (benzopyrrole) présente une grande importance biologique qui s'est affirmée grâce aux travaux de divers chimistes, parmi lesquels il convient de citer tout particulièrement Fischer, Baeyer, Perkin et Robinson.

Beaucoup d'alcaloïdes contiennent ce système dicyclique : on peut préparer, à partir de l'indole, un grand nombre de dérivés par substitution, soit sur l'hydrogène imidique, soit sur les atomes d'hydrogène en α et β ; la seule difficulté réside dans la tendance de ce produit à se polymériser et à se condenser sous l'action des acides minéraux, surtout quand l'hydrogène en α est libre.

Nous nous sommes intéressé au noyau indolique, surtout à cause de deux dérivés dont l'un est l'hétéroauxine naturelle, l'acide indolylacétique dont Ellinger [30] a pu réaliser la synthèse, et l'autre est un acide aminé, le tryptophane, substance de croissance qu'on a également réussi à synthétiser [32].

Ces travaux nous ont donné l'idée d'essayer de préparer les analogues phosphoniques, surtout dans le dernier cas, avec l'espoir d'un éventuel antagonisme biologique.

Nous avons commencé par l'étude du tryptophane, en cherchant à nous servir d'une méthode très ancienne, partant de l'acide itaconique pour arriver à l'acide aconique (Thèse Meizing, à Königsberg), utilisable comme matière première. Les mauvais résultats obtenus par cette méthode nous ont conduit à essayer de partir de l'iodométhylate de gramine (iodure de β -indolylmethyl-triméthylammonium) que nous avons préparé à partir de l'indole commercial et transformé en acide indolylacétique [32].

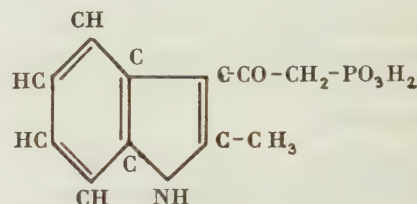


Une fois cet acide obtenu, nous avons cherché à en phosphoner le chlorure par le phosphite triéthylique, pour avoir l'acide cétophosphonique, pour en préparer ensuite la phénylhydrazine et la réduire d'après la méthode de Kosolapoff [33] en acide phosphonique aminé correspondant.

Malheureusement, en faisant agir le chlorure de thionyle, nous avons constaté que l'acide indolylacétique se résinifie. Nous étions donc dans l'impossibilité de préparer ainsi l'acide « tryptophosphonique » que nous avons renoncé à étudier, abandonnant toute autre tentative.

1. - Acide α -méthyl β -indolyl-2 céto-2 éthane-phosphonique.

Pour avoir cependant un acide avec une fonction cétonique, nous avons préparé l'acide α -méthyl β -indolyl-2 céto-2 éthane-phosphonique.

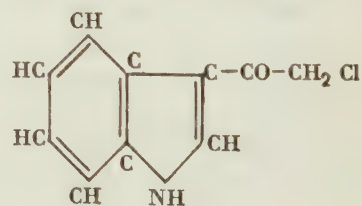


Dans ce but, nous avons préparé le chlorure de chloracétyle $\text{Cl-CH}_2\text{-CO-Cl}$, par la méthode de Salway [34], et 5,6 g de chlorure de chloracétyle dans un poids double d'éther anhydre ont été traités par la solution étherée de magnésien de l' α -méthyl-indole (1,2 g de Mg, 15,5 g de bromure d'éthyle et 6,5 g d' α -méthyl-indole).

La réaction se développe avec un faible dégagement de chaleur, avec formation d'un précipité jaunâtre de couleur intense, insoluble dans l'éther. On chauffe au bain-marie pendant une heure; ensuite, on ajoute le chlorure de chloracétyle très lentement et on chauffe une demi-heure de plus.

Après refroidissement, nous décomposons par de la glace et nous avons une partie aqueuse (faiblement acide); dans la couche étherée, il y a un résidu soluble important qui est le produit de la réaction. Nous chassons l'éther et nous recristallisons dans le benzène en présence de noir animal; nous essorons et nous avons des aiguilles brillantes, incolores, fondant à 207° . Il convient d'éviter leur contact, car elles sont lacrymogènes [35]. Rendement : 4,5 g.

Cette cétone chlorée (4 g) a été traitée par le phosphite triéthylique (4 g), à reflux pendant 5 heures.



Après refroidissement, on distille l'excès de phosphite sous vide et on soumet le résidu à une hydrolyse par la soude 0,1 N. Au bout de 5 à 6 heures, précipitent des cristaux rouge clair

qui sont des dérivés sodés. Après redissolution dans l'eau, on précipite l'acide en acidifiant prudemment. Il se présente sous forme de cristaux rouge foncé que l'on recristallise dans l'alcool. $F = 185^\circ$; Rdt : 40 %.

Analyse :

Calculé : C % : 52,10 - H % : 4,74 - P % : 12,2
 Trouvé : C % : 52,67 - H % : 5,40 - P % $\left\{ \begin{array}{l} 12,0 \\ 12,35 \end{array} \right.$

2. - Acide β -indolylméthane-phosphonique.

Pour compléter notre étude, nous avons voulu préparer l'analogue de l'acide indolylacétique. Dans ce but, nous avons eu recours à la gramine iodométhylée (iodure de β -indolylméthyl-triméthylammonium) [32] que nous avons traitée par les esters phosphoreux.

5 g de gramine iodométhylée et 5 g de phosphite triéthylique ont été chauffés à reflux pendant six heures à 180° au bain métallique. Après refroidissement, on a distillé le produit sous 20 mm pour éliminer le phosphite triéthylique et l'iodure d'éthyle en excès, et on l'a hydrolysé par de la soude à 20 % pendant une quinzaine d'heures. Ensuite, on dilue, on filtre et après avoir traité au noir animal, on acidifie par de l'acide chlorhydrique dilué. On essore le précipité et on le cristallise dans un mélange eau-alcool. On répète plusieurs fois ce traitement et on obtient des cristaux violacés.

$F = 210^\circ$; Rdt : 45 %.

Analyse :

Calculé (acide) :

C % : 51,10; H % : 4,7; N % : 6,6; P % : 14,69

Calculé (monoester) :

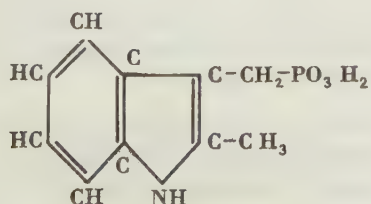
C % : 55,23; H % : 6,28; N % : 5,85; P % : 12,97

Trouvé :

C % : 55,56; H % : 6,39; N % : 5,63; P % $\left\{ \begin{array}{l} 12,85 \\ 12,90 \end{array} \right.$

L'analyse indique que l'on a en réalité le monoester, résultat que confirme le tirage électrométrique par la soude.

3. - Acide α -méthyl β -indolylméthane phosphonique.



Nous avons chauffé à reflux 4 g de méthylgramine iodométhylée [36] avec 4 g de phosphite triéthylique pendant 6 heures à 180° au bain métallique.

Après refroidissement, nous avons chauffé le produit sous 20 mm pour éliminer l'iodure d'éthyle et le phosphite triéthylique en excès, et nous l'avons hydrolysé par la soude à 20 % pendant une quinzaine d'heures.

Ensuite, nous avons dilué après traitement au noir animal, filtré et acidifié par de l'acide chlorhydrique; il se forme un précipité qu'on essore et qu'on recristallise à plusieurs reprises dans l'alcool dilué. Cristaux violet clair.

$F = 195^\circ$; Rdt : 40 %.

Analyse :

Calculé (acide) :

C % : 53,77; H % : 5,37; N % : 6,2; P % : 13,7

Calculé (ester) :

C % : 56,80; H % : 6,71; N % : 5,52; P % : 12,2

Trouvé :

C % : 56,23; H % : 6,49; N % : 5,52; P % $\left\{ \begin{array}{l} 11,90 \\ 12,35 \end{array} \right.$

L'analyse indique encore que l'on a en réalité le monoester, résultat confirmé par le titrage par la soude.

G. - TITRAGES ÉLECTROMÉTRIQUES

a) *Méthode de mesure.* — Pour déterminer le pK des composés étudiés, nous avons employé la méthode potentiométrique avec l'appareil de Constant-Carpeni et une électrode en verre, en nous servant de la graduation en potentiel et en établissant, avant et après chaque série de mesures, une courbe d'étalonnage caractéristique de l'électrode employée.

Cette courbe est basée sur le potentiel mesuré lorsque l'électrode est immergée dans des solutions de pH connus. Nous avons employé comme tampons, le tartrate de sodium 3,57, le phthalate acide de potassium 4,00, les phosphates monopotassique et disodique 6,81 et le borax 9,25.

Pour chaque corps, nous avons établi une courbe de titrage complète, ce qui permet de déterminer avec précision le point de demi-neutralisation. Les pK ont été déterminés, soit en solution aqueuse, soit dans l'alcool dilué, les mesures étant faites à la température ambiante (20°). En milieu très acide, nous avons effectué

la correction d'hydrolyse, selon la relation :

$$pK = pH \text{ } 1/2 \text{ (apparent)} - \log \frac{\alpha/2 + (H^+)}{\alpha/2 - (H^+)}$$

b) *Précision des mesures.* — La précision des lectures de potentiel sur le potentiomètre de Constant-Carpeni peut être estimée à ± 1 millivolt, soit environ $\pm 0,02$ unité de pH. Les erreurs, dans l'établissement de la courbe d'étalement et dans son utilisation pour la conversion de potentiels en pH, peuvent être évaluées à $\pm 0,02$ unité de pH. On peut considérer les erreurs sur les pesées pour la préparation des solutions et sur les lectures de microburette comme négligeables, parce que, au voisinage de la demi-neutralisation, le pH varie peu pour un petit défaut ou excès de réactif. On peut donc admettre une erreur totale de $\pm 0,05$ à $0,1$ unité de pH sur la valeur obtenue à la température ambiante (20°).

Pour les corps insuffisamment solubles dans l'eau, nous avons été obligé d'employer, comme solvant, un mélange eau-alcool. Il a été utile de dissoudre l'acide dans des mélanges eau-alcool à 10 %, à 20 %, ou même jusqu'à 25 % d'alcool; en réalité, une solution faite dans 10 ou 20 cm³ d'alcool est additionnée d'eau jusqu'à 100 cm³ et on doit s'assurer de l'absence de précipitation.

On sait que le pK des acides s'élève quand la teneur en alcool augmente; nous avons cependant considéré que l'erreur ainsi introduite n'était pas susceptible de fausser les comparaisons entre différents composés étudiés dans un même solvant mixte.

c) *Titrages analytiques précis.* — L'examen de la courbe permet de distinguer les produits de départ et les produits de réaction et, par conséquent, de vérifier la pureté des acides obtenus, une variation de la concentration due à la présence d'impuretés entraînant un déplacement de la fin du titrage.

c) *Résultats des mesures.* — Dans la série du naphthalène, nous avons étudié : 1° l'acide α -naphthylméthane-phosphonique, 2° l'acide α, β -tétrahydronaphthylméthane - phosphonique, 3° l'acide α -naphthyl hydroxyméthane-phosphonique et, à titre de comparaison, 4° l'acide phényl hydroxyméthane-phosphonique.

TABLEAU I

	pK ₁	Corrigé	pK ₂
1	3,15	2,60	7,95
2	3,15	2,60	8,00
3	-	1,60	7,20
4	-	1,80	7,10

La présence de l'hydroxyle en α augmente très nettement les constantes de dissociation, les pK diminuant comme pour les acides carboxyliques (par exemple acide propionique 4,81, acide lactique 3,86).

Nous avons étudié également l'ester de l'acide α -naphthoxy-méthane-phosphonique, ainsi que le dérivé β correspondant. Le titrage électrométrique indique effectivement la présence d'une seule fonction acide.

Dans la série de l'acénaphène, nous avons étudié, dans l'alcool à 20° , 1° l'acide acénaphène-phosphonique-1, 2° l'acide hydroxy-1 acénaphène-phosphonique-1, 3° l'acide bromo-5 acénaphène-phosphonique-1, 4° l'acide acénaphthylméthane-phosphonique-5 et 5° l'acide acénaphthyl-hydroxyméthane-phosphonique-5.

TABLEAU II

	pK ₁	Corrigé	pK ₂
1	3,20	2,70	7,30
2	2,80	-	7,20
3	3,10	2,45	7,30
4	3,20	2,70	7,30
5	2,40	-	7,00

III. — ESSAIS BIOLOGIQUES

Pour approfondir nos connaissances sur ces produits nouveaux, nous avons jugé utile de les soumettre à divers tests d'activité phytohormonale.

Went en 1934 [38] et Kœpfl, Thimann et Went [39, 42], à la suite d'épreuves réalisées avec le *test pois*, ont admis la nécessité de cinq conditions structurales, pour qu'une substance ait une activité auxinique.

Par la suite, Veldstra et Booij en 1949 [40] ont postulé, à la place de ces dernières, les deux conditions suivantes :

a) Présence d'un système hydrocarboné partiellement cyclique et non polaire, conférant à la molécule une grande activité interfaciale.

b) Présence d'un groupement polaire à caractère acide, en général carboxylique, dans une certaine position par rapport au cycle (hors de son plan).

A. - IMPORTANCE DU CHOIX DU TEST [41]. Cette importance tient à ce que l'effet d'une variation du schéma structural peut être étudiée par rapport à diverses réactions de la plante. Et comme l'interprétation des rapports entre la structure et l'activité dépend de la manière dont l'activité est mise en évidence, il importe de définir clairement les tests employés.

En vue d'une étude approfondie du problème, des résultats partiels clairs, permettant de juger l'activité d'un composé, peuvent être fournis par un type d'action déterminée : stimulation de l'élongation des cellules, rhizogénèse, induction de la parthénocarpie, modification d'organes, inhibition de bourgeons. L'inhibition des racines, la germination des graines ont été aussi largement utilisées.

Des discussions dans ce domaine ont été rendues confuses par le mélange des résultats obtenus avec les différents tests.

En poursuivant les recherches, on a montré que le remplacement des parties lipophiles dans les composés actifs (dérivés du naphthalène, de l'indole, etc.) par des groupements trichlorés, etc., entraîne une perte d'activité. C'est seulement avec de fortes concentrations de ces composés, concentrations voisines de la dose toxique, que l'on obtient de faibles courbures dans le « test pois ».

Des observations analogues ont été effectuées avec certains agents mouillants, de structure tout à fait différente, qui entraînent de faibles courbures dans ce test.

B. - ETUDE DE DIFFÉRENTS TESTS

a) Bouturage

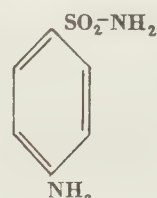
Jusqu'à présent, tous les régulateurs de croissance connus étaient des acides carboxyliques (acides indolylacétique, α -naphthylacétique, naphthoxyacétique, phénoxyacétique substitué sur le noyau benzénique) ou des dérivés directs de certains de ces acides (esters, nitriles, aldéhydes correspondants).

L'antagonisme, bien connu, entre l'acide p-amino-benzoïque et le p-aminobenzènesulfamide ne permettait pas de dire à priori si le

remplacement du carboxyle par un autre groupement acide fournirait ou non des composés régulateurs.



Facteur de croissance
des bactéries



Inhibiteur
antibactérien

Nous avons commencé par comparer, sur des plantes, les actions des acides α -naphthylacétique et α -naphthylméthane-sulfonique.

Comme tous les acides sulfoniques, ce dernier s'est montré inactif, alors que les acides méthane-phosphoniques arylés se comportèrent comme des régulateurs de croissance vis-à-vis du test par bouturage.

Technique : On prend 0,05 g du produit. On le dissout dans un peu d'alcool et avec de l'eau, on dilue à 500 cm³, ce qui fournit une solution au 1/10 000 (10⁻⁴), à partir de laquelle on prépare toutes les autres par dilution volumétrique.

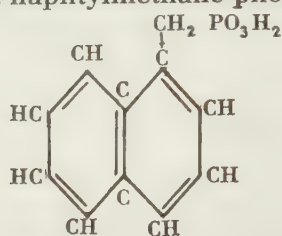
Il nous a paru important d'examiner les qualités du milieu de culture à utiliser. Nous n'avons pas utilisé la solution de Knopp, mais simplement le nitrate de potassium à la dilution 10⁻⁴.

Nous nous sommes alors aperçu, au début de nos essais sur le bouturage du fusain (*Evonimus japonicus* L.), que le nitrate de potassium peut être un antagoniste du tétrahydronaphthylméthane-phosphonate diéthylique : en effet, lorsque nos solutions de produit actif étaient additionnées de nitrate de potassium, nous n'avons pas observé le phénomène de rhizogénèse et, pour cette raison, nous n'avons plus employé cette solution avec nos régulateurs de croissance. Une seconde expérience, en l'absence de nitrate de potassium, a conduit à la formation d'un système radiculaire. Un antagonisme analogue avait déjà été mis en évidence par Dufrenoy [44].

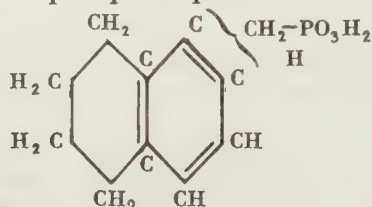
Nous avons étudié tout d'abord l'activité des acides arylméthane-phosphoniques (R-CH₂-PO₃H₂) suivants :

1. - Acide α -naphthylméthane-phosphonique

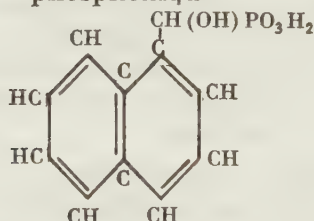
ANMP

2. - Mélange des acides α et β -tétralylméthane-phosphoniques

ATMP

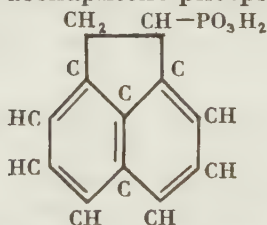
3. - Acide α -naphthylhydroxyméthane-phosphonique

ANHMP



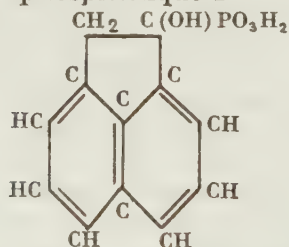
4. - Acide acénaphtène-phosphonique-1

AAP



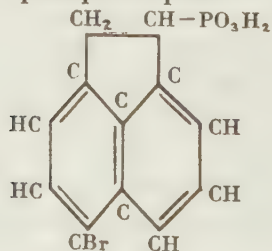
5. - Acide hydroxy-1 acénaphtène-phosphonique-1

AHAP



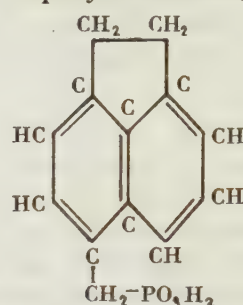
6. - Acide bromo-5 acénaphtène-phosphonique-1

ABAP



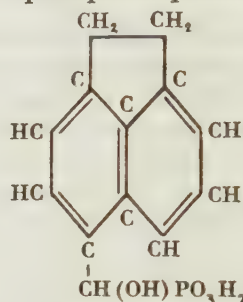
7. - Acide acénaphthylméthane-phosphonique-5

AAMP



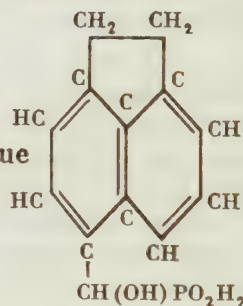
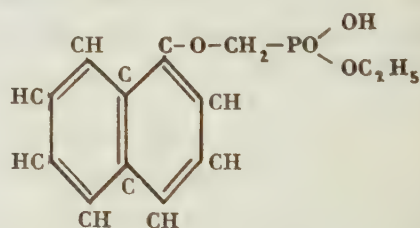
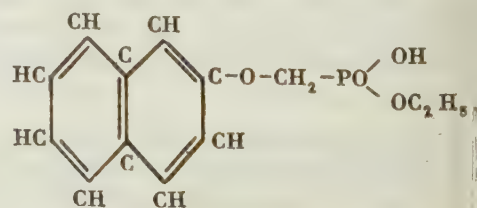
8. - Acide acénaphthyl hydroxyméthane-phosphonique-5

AHAMP

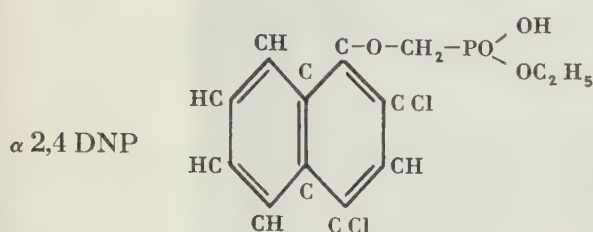


9. - Acide acénaphthyl hydroxyméthane-phosphinique-5

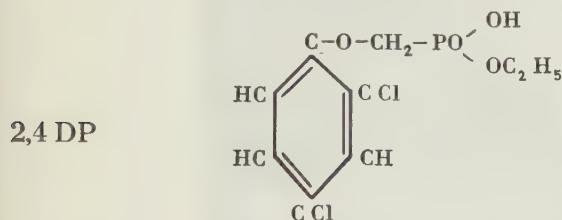
AHAM Phinique

10. - α -naphtoxyméthane-phosphonate mono-éthylque α NOMP11. - β -naphtoxyméthane-phosphonate monoéthylque β NOMP

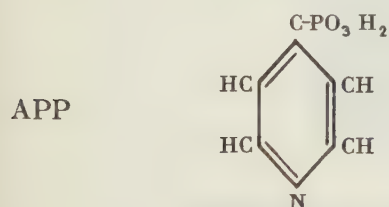
12. - Dichloro-2,4 α -naphtoxyméthane-phosphonate monoéthylique



13. - Dichloro-2,4 phénoxyméthanephosphonate-



14. - Acide γ -pyridine-phosphonique



Et, à titre de comparaison, les acides suivants :

- 15. - Acide α -naphtylacétique (ANA).
- 16. - Acide α, β -tétrahydronaphtylacétique (ATA).
- 17. - Acide isonicotinique (AIN).
- 18. - α -méthylisonicotinate d'éthyle (MIN).
- 19. - Acide dichloro-2,4 phénoxyacétique (2,4 D).
- 20. - Acide benzène-phosphonique (ABP).
- 21. - Acide benzène-phosphinique (AB Phinique).

L'action envisagée a été examinée, sur des lots de plantes de diverses espèces, à des dilutions dont la gamme s'étendait du dix millionième (10^{-7}) au quarante millionième ($0,25 \cdot 10^{-7}$).

D'après la règle d'Arndt-Schulz (1885), une substance toxique devient stimulante quand on l'administre à une dose suffisamment faible.

Nous avons effectivement constaté que les acides phosphoniques étudiés tuaient les plantes

lorsque nous utilisions des solutions concentrées (10^{-4}), alors que leurs actions excitatrices commençaient à se manifester à de plus grandes dilutions, pour atteindre leur maximum vers $0,5 \cdot 10^{-7}$.

C'est précisément aux alentours de cette dilution que l'acide α -naphtylacétique, composé régulateur de croissance type, présente également un optimum d'activité.

La plante soumise à cette étude a été tout d'abord le troène (*Ligustrum vulgare*, L.).

Les premiers essais, entrepris en automne 1952, n'ont donné aucun résultat; les rameaux dont la partie inférieure des tiges baignait dans les diverses solutions, restèrent cependant vivants jusqu'au printemps.

Comme on sait que le bouturage ne réussit pas en n'importe quelle saison de l'année, nous avons jugé utile de reprendre nos essais à une autre époque. En effet, les boutures soumises au traitement à partir du 4 mars 1953 ont réagi d'une manière très nette et très rapide.

De ce fait, nous avons étudié l'activité de nos produits sur les boutures de plusieurs plantes.

1. - Saule pleureur (*Salix babylonica*, L.), plante très vivace qui forme facilement des racines;

2. - Peuplier pyramidal (*Populus pyramidalis*, Rosier);

3. - Balsamine (*Impatiens balsamina*, L.);

4. - Tomate (*Solanum lycopersicum*, L.);

5. - Pomme de terre (*Solanum tuberosum*, L.);

6. - Dahlia (*D. variabilis*, Desfontaines);

7. - Pelargonium (*P. vinalis*, L'Héritier);

8. - Fusain (*Evonymus japonicus*, L.);

9. - Troène (*Ligustrum vulgare*, L.);

10. - Œillet (*Diantus karisphyllis*, L.).

D'autres plantes (rosier, laurier, noisetier) nous ont toujours donné des résultats négatifs.

Tous nos essais sur le peuplier ont montré que l'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique est aussi actif que son analogue phosphonique et donne des racines du même aspect.

Nous avons étudié aussi comparativement l'acide γ -pyridine-phosphonique, l'acide isonicotinique et l'ester méthyl-2 isonicotinique. Ces deux derniers se sont montrés moins actifs que l'acide phosphonique; l'ester isonicotinique est plus actif que l'acide lui-même.

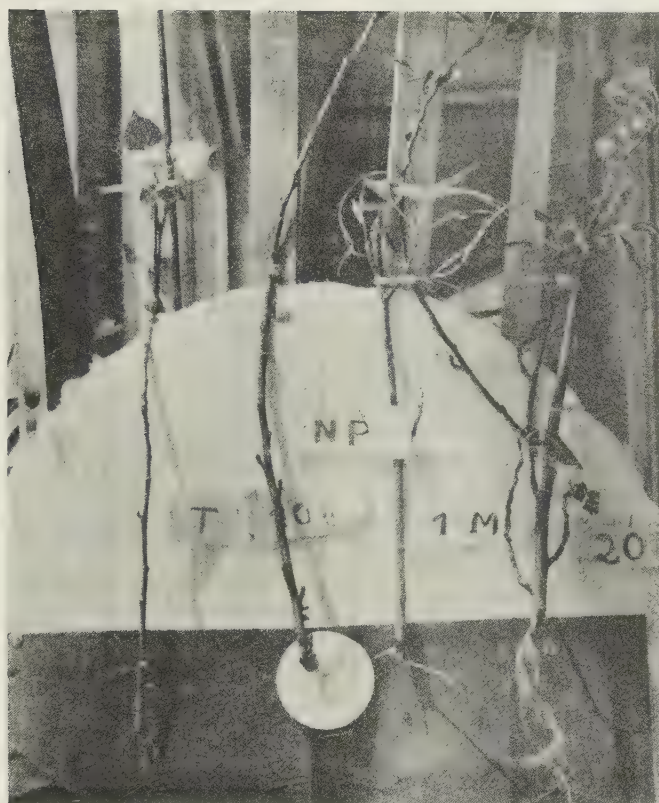


Tétrahydronaphtylméthane-phosphonate diéthylique
ayant agi sur le fusain.

T C : 10^{-4} (tué) C : $0,5.10^{-7}$ (R)

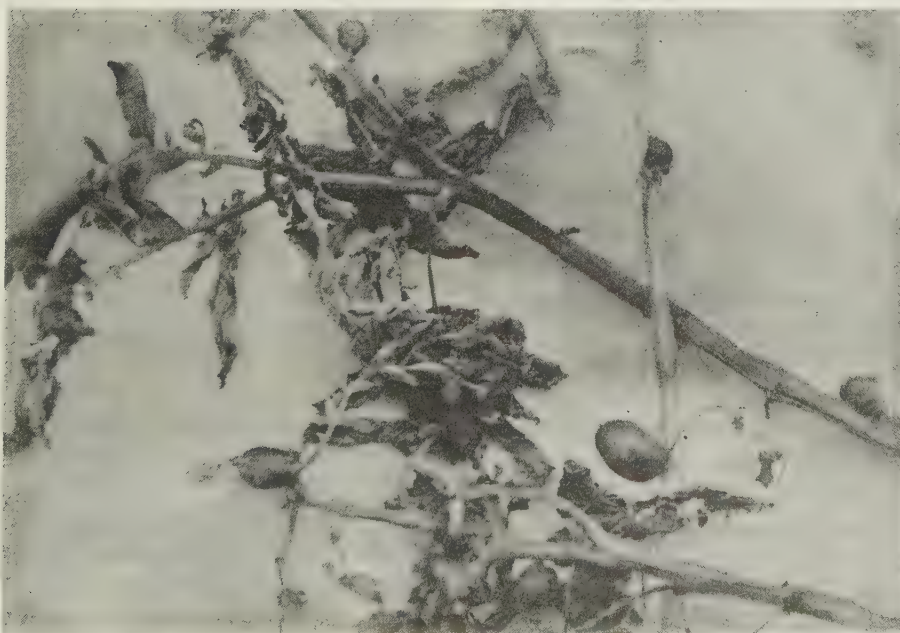


Peuplier soumis à l'action
de l'acide tétrahydronaphtylméthane-phosphonique.
C : $0,5.10^{-7}$



Troène soumis à l'action
de l'acide naphthylméthane-phosphonique.

T 10⁻⁴ 10⁻⁶ 0,5.10⁻⁷



Tubercules aériens de pommes de terre
obtenus par l'acide naphthylméthane-phosphonique

C : 0,5.10⁻⁷

Nous avons utilisé l'acide dichloro-2,4 phénoxyacétique, qui est équivalent au phosphonate éthylique correspondant.

Nous nous sommes servi aussi d'acides phosphorés qui n'ont pas d'analogie avec des régulateurs de croissance, comme les acides benzène-phosphonique et benzène-phosphinique ; l'activité de ces deux produits est insignifiante.

Dans les tableaux suivants, nous indiquons les résultats obtenus pour chaque plante, les dilutions des produits s'échelonnant de 10^{-4} à $0,25.10^{-7}$.

Pour les abréviations, voir la liste précédente des acides étudiés.

TABLEAU III
Troène, Fusain

	Produits	Témoin	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	$0,5.10^{-7}$	$0,25.10^{-7}$
Troène	1 - ANMP	2	x	x	C,10	10	6	C
	2 - ATMP	1	x	x	C	C, 4	C, 6	C
	3 - ANHMP	0	x	x	C	C, 8	C	C
	4 - AAP	0	x	x	C	C	C	C
	5 - AHAP	0	x	x	C,10	C	C	C
	15 - ANA	2	x	x	6	10	10	0
Fusain	ETMP	3	x	x	4	6	10	10

Aucun effet : 0 Tué : X
C : Formation d'un cal

Les nombres contenus dans ce tableau (1 à 10) correspondent à l'intensité du phénomène de rhizogénèse (formation d'un système racinaire).

TABLEAU IV
Saule pleureur

Produits	Témoin	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	$0,5.10^{-7}$	$0,25.10^{-7}$
1 - ANMP	2	x	0	9	10	7	4
2 - ATMP	1	x	4	6	8	8	8
3 - ANHMP	0,5	x	0	1	7	8	8
4 - AAP	2	x	6	8	10	10	10
5 - AHAP	2	x	3	9	10	9	8
6 - ABAP	1	x	4	6	8	10	5
7 - AAMP	2	x	4	8	7	8	4
8 - AHAMP	0,5	x	6	10	10	8	2
9 - AHAMPhinique	0,5	x	x	6	8	10	8
10 - α NOMP	0,5	x	3	7	8	10	8
11 - β NOMP	1	x	6	8	6	10	8
12 - α 2,4 DNP	1	x	8	9	9	10	10
13 - 2,4 DP	0,5	x	8	8	10	7	6
14 - APP	2	x	0	4	5	6	5
15 - ANA	0,5	x	x	0	5	10	7
16 - ATA	3	x	5	8	10	8	8
17 - AIN	0,5	x	0	0	4	5	4
18 - EMIN	0,5	x	0	0	5	5	5
19 - 2,4 D	2	x	x	0	5	10	10
20 - ABP	0,5	x	0	4	6	6	0
21 - ABPhinique	0,5	x	0	0	4	4	0

Aucun effet : 0 Tué : X

Les nombres contenus dans ce tableau (1 à 10) correspondent à l'intensité du phénomène de rhizogénèse.

TABLEAU V
Peuplier

Produits	Témoin	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	$0,5.10^{-7}$	$0,25.10^{-7}$
1 - ANMP	0	x	C	C	0	1	C
2 - ATMP	0	x	0,6	C, 8	C, 10	10	10
3 - ANHMP	0	x	C	C	C	C	0
4 - AAP	0	x	x	C	C	2	5
5 - AHAP	0	x	C	C	4	C	C
6 - ABAP	0	x	0	8	10	10	8
7 - AAMP	0	x	5	8	8	9	10
8 - AHAMP	0	x	2	8	10	10	10
9 - AHAMPhinique	0	x	x	6	8	10	8
10 - α NOMP	0	x	4	9	10	10	10
11 - β NOMP	0	x	4	10	5	8	10
12 - α 2,4 DNP	0	x	x	C	C	C	C
13 - 2,4 DP	0	x	x	C	C	C	C
14 - APP	0	x	0	8	10	10	10
15 - ANA	0	x	x	0	10	10	10
16 - ATA	0	x	x	C, 4	C, 8	C, 8	10
17 - AIN	0	x	C	C, 5	8	8	5
18 - EMIN	0	x	C	C, 5	8	8	5
19 - 2,4 D	0	x	x	C	C	C	C
20 - ABP	0	x	4	6	6	7	5
21 - ABPhinique	0	x	4	6	6	7	4

Aucun effet : 0 Tué : X
C : Formation d'un cal

Les nombres contenus dans ce tableau (1 à 10) correspondent à l'intensité du phénomène de rhizogénèse.

TABLEAU VI
Tomate

Produits	Témoin	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	$0,5.10^{-7}$	$0,25.10^{-7}$
1 - ANMP	2	x	2	4	10	8	6
2 - ATMP	3	x	2	5	10	6	10
3 - ANHMP	1	x	0	0	5	10	8
4 - AAP	0,75	x	x	x	10	10	0
5 - AHAP	0,5	x	x	x	10	10	0
6 - ABAP	2	x	6	10	10	10	0
7 - AAMP	1,5	x	0	9	10	10	6
8 - AHAMP	2	x	2	8	10	8	8
10 - α NOMP	0,5	x	x	6	8	10	10
11 - β NOMP	2	0	6	10	10	10	10
12 - α 2,4 DNP	3	x	0	7	9	10	9
13 - 2,4 DP	2	x	x	6	8	10	10
16 - ATA	1	x	x	6	8	10	10
15 - ANA	1	x	x	x	8	10	8

Aucun effet : 0 Tué : X

Les nombres contenus dans ce tableau (1 à 10) correspondent à l'intensité du phénomène de rhizogénèse.

TABEAU VII
Pomme de terre

Produits	Témoin	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	$0,5 \cdot 10^{-2}$	$0,25 \cdot 10^{-1}$
1 - ANMP	0,5	x	T	T ^{3,5} R	T ² R	T ³ R	2 T ²
2 - ATMP	0,5	x	r	T r	R	T R	R
3 - ANHMP	1	x	0	r	T ^{1,5} r	R	T ^{1,5} R
4 - AAP	2	x	x	0	T ^{1,5}	T ^{1,5} R	T ^{1,5} R
5 - AHAP	0,5	x	Tumeur	T	T ^{1,5}	T ^{1,5} R	T
6 - ABAP	0,5	x	x	0	T ^{1,5}	T ^{1,5} R	T ^{1,5} R
7 - AAMP	1	0	0	2 T	rT	T	T
8 - AHAMP	2	0	Tumeur	T	T	T	0
10 - α NOMP	1	0	0	T R	T ^{1,4}	T R	T
11 - β NOMP	1	x	x	0	0	T ^{1,5}	T ⁴ R
12 - 2,4 DP	1	x	T	R	R	R	T ³
13 - ANA	2	x	x	0	T	T R	0
16 - ATA	1	x	T	T ^{1,5}	0	T	T ^{1,5}
20 - ABP	0,5	x	x	2 T	x	0	0
21 - ABPhinique	0,5	x	x	T ¹	0	0	0

Aucun effet : 0 Tué : X

Un ou deux tubercules : T, 2 T; au 2^e nœud : T²;
au 3^e nœud : T³; etc.

R : racines bien développées; r : racines peu développées.

TABEAU VIII
Balsamine

Produits	Témoin	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	$0,5 \cdot 10^{-1}$	$0,25 \cdot 10^{-1}$
1 - ANMP	2	x	x	4	0	10	9
2 - ATMP	1	x	4	6	10	10	0
3 - ANHMP	1	x	2	6	10	10	10
4 - AAP	1,5	x	x	8	0	0	0
5 - AHAP	0,5	x	x	x	0	0	0
6 - ABAP	0,5	x	x	5	7	8	5
7 - AAMP	2	x	x	0	7	10	5
8 - AHAMP	1	x	6	8	9	10	8
10 - α NOMP	2,5	x	x	x	8	10	6
11 - β NOMP	0,5	x	x	5	7	8	5
12 - α 2,4 DNP	0,5	x	x	8	8	8	7
13 - 2,4 DP	0,5	x	x	2	4	5	8
19 - 2,4 D	2	x	x	x	5	8	8
16 - ATA	1	x	x	8	8	10	8

Aucun effet : 0 Tué : X

Les nombres contenus dans ce tableau (1 à 10) correspondent à l'intensité du phénomène de rhizogénèse (formation d'un système racinaire).

Pour le saule : Comme toujours, à fortes concentrations, les produits se montrèrent soit sans action, soit nettement toxiques, l'optimum de stimulation était obtenu pour une dose $0,5 \cdot 10^{-7}$; aux dilutions plus fortes, l'activité du produit baisse. *Pour le peuplier,* comme dans le cas du saule, l'action passe par un maximum qui est entre 10^{-7} et $0,5 \cdot 10^{-7}$.

Toutefois, nous devons noter que le parallélisme n'est pas total, quoique le peuplier et le saule appartiennent à la même famille.

Enfin, pour les dichloro-2,4 phénoxy-méthane-phosphonate monoéthylique, dichloro-2,4 naphthoxyméthane-phosphonate monoéthylique et pour l'acide dichloro-2,4 phénoxyacétique, l'action s'est limitée à la formation de cals.

Peut-être, à des dilutions plus fortes, aurait-on obtenu des racines, mais cela n'est qu'une supposition, car nous nous sommes arrêté à des dilutions de $0,25 \cdot 10^{-7}$.

Avec les tomates : Dans la première série d'essais, les boutures ont été prélevées sur de jeunes plantes dès la formation des premières feuilles; la bouture a été mise dans la solution étudiée d'acide phosphonique et la partie inférieure de la tige demeurée dans le pot était arrosée avec la même solution.

Plus tard, les deux parties furent repiquées en pleine terre.

La seconde série d'essais a été faite avec des rameaux obtenus au moment de la taille des pieds de tomates.

Les résultats du bouturage sont résumés dans le tableau VI.

On voit que la tomate réagit remarquablement; l'optimum se trouve entre 10^{-7} à $0,5 \cdot 10^{-7}$.

La formation des racines se fait en huit à dix jours.

Dans une nouvelle série d'essais, notre attention fut attirée par la répartition des racines néoformées le long de la bouture. Il était facile de constater que chaque nœud exerce un effet filtrant et empêche (du moins en partie) l'infiltration de la substance excitante dans l'entre-nœud supérieur.

De ce fait, sous l'action d'une solution diluée, les racines se forment exclusivement au niveau du premier nœud. Si l'on applique une solution plus concentrée, elles se forment au niveau du premier, du deuxième et parfois même du troisième nœud.

Mais si nous passons à une solution encore plus concentrée, nous constatons que les tissus du premier nœud sont tués et que les racines commencent à se former aux deuxième et troisième nœuds.

En voici quelques exemples : l'acide α -naphthylméthane-phosphonique, à la dilution de 10^{-6} , a tué les boutures; à $0,5 \cdot 10^{-7}$, ce sont les tissus du premier nœud qui, seuls, furent tués, et au deuxième et troisième nœuds, on pouvait constater une abondante formation de racines.

L'acide acénaphthène-phosphonique-1, à la dilution 10^{-7} , a provoqué la formation de racines aux premier, deuxième et troisième nœuds, mais à la concentration plus faible de $0,5 \cdot 10^{-7}$, cet acide entraîna la formation de racines seulement aux premier et deuxième nœuds : la concentration du produit était insuffisante pour franchir le troisième barrage.

Dans les mêmes conditions, l'acide hydroxy-1 acénaphthène-phosphonique-1, à la dilution de 10^{-6} , n'a exercé aucun effet nocif, mais il n'y avait pas de racines, tandis qu'à la dilution $0,5 \cdot 10^{-7}$, les racines se forment au premier nœud.

Dans la première série d'essais, les tiges mères et leurs racines ont été plantées en terre et ces plants sont restés minuscules; alors que les témoins normaux ont des tiges fines, les tomates provenant de nos boutures ont fourni de grosses tiges buissonnantes, des fleurs et des fruits.

Sur des plants provenant de boutures traitées par un acide phosphonique, nous avons prélevé des rameaux et recommencé les mêmes expériences.

D'une manière générale, ces nouvelles boutures ont donné des racines comme celles qui provenaient des tomates non traitées : acide acénaphthène-phosphonique-1, à la dilution de $0,5 \cdot 10^{-7}$, racines aux premier et deuxième nœuds; acide hydroxy-1 acénaphthène-phosphonique-1, racines bien développées au premier nœud; acide α -naphtylméthane-phosphonique, racines aux trois nœuds.

Maintenant, nous avons réussi à avoir, dans une année, trois à quatre générations de tomates provenant des précédentes par bouturage : nous avons réussi à bouturer grâce à nos solutions, puis à planter dans la terre les boutures enracinées et à prélever enfin sur les plantes ainsi obtenues, les boutures de la génération suivante, etc.

Les essais de bouturage de *pommes de terre* nous ont permis d'obtenir non seulement des racines, mais également des tubercules aériens, d'une manière facile et régulière.

Cette tubérisation a été provoquée non seulement par l'acide α -naphtylacétique, mais également par une série des acides phosphoniques énumérés. Cela permet d'envisager une interprétation purement chimique de la tubérisation, indépendamment de toute notion de symbiose biologique.

Il est établi depuis longtemps que les tubercules de pommes de terre sont, du point de vue anatomique, des tiges hypertrophiées riches en amidon, et les tubercules aériens ne font pas exception à cette règle. Ils se forment à partir des bourgeons axillaires qui se trouvent sur les aisselles de feuilles; ils sont pourvus de bourgeons appelés yeux qui possèdent des feuilles rudimentaires, tout comme les tubercules souterrains.

On obtient les tubercules aériens sans difficulté avec une proportion de succès de 80 % environ, à la seule condition de prélever les boutures sur des tiges jeunes. Au début de la végétation, les tiges sont pleines; par la suite, la moëlle se résorbe et elles deviennent creuses. Nous avons étudié le comportement de ces deux types de tiges.

Les tiges avaient été placées pour l'enracinement dans des solutions renfermant nos acides phosphoniques; la défoliation des boutures avait été réduite au minimum; en général, on ne supprimait que les feuilles inférieures, car leur présence provoquerait la pourriture de la base de la bouture.

Les mesures furent faites à l'air, à la lumière du jour, à l'ombre d'un arbre.

Les tubercules commencent à se former plus rapidement que les racines, et il arrive parfois que les tiges portent des tubercules, mais pas de racines.

Les racines sont assez fines; leur épaisseur est d'un millimètre et leur longueur atteint deux centimètres.

La formation et le développement des tubercules ne sont pas influencés par la présence des racines.

Par contre, la concentration des solutions de produits actifs exerce une action facile à apprécier. Comme toujours, les solutions concentrées sont nocives, surtout pour les parties inférieures des tiges.

Les tubercules obtenus possèdent une teinte vert foncé; leur longueur atteint 2 à 4 centimètres et leur calibre transversal est de 1 à 2 centimètres.

Nous ne pouvons dire si leurs variations de longueur sont fonction de la nature du régulateur de croissance ou d'un autre facteur. Il semble cependant que les tubercules soient particulièrement allongés avec l' α -naphtoxyméthane-phosphonate monoéthylique.

Le poids moyen des tubercules a été de 5 grammes.

Plantés immédiatement après leur formation, ils n'ont pas germé.

L'examen microscopique n'indique aucune différence entre les cellules, la forme des grains d'amidon et leur nombre, chez les tubercules aériens et les tubercules souterrains.

Les conditions d'apparition des tubercules aériens permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° Les tubercules se forment sur l'influence des régulateurs de croissance les plus variés. Donc, dans les cas normaux, intervient vraisemblablement aussi une excitation chimique qui peut être provoquée, soit par des substances formées par la plante elle-même, soit par une substance secrétée par un organisme extérieur.

2° Les tubercules se forment sur les tiges jeunes, mais jamais sur les tiges creuses. Ceci indique que la tubérisation ne résulte pas d'une infection extérieure, car cette dernière n'aurait pas disparu avec l'âge.

Il est probable que le pouvoir amylogène des cellules de la tige disparaît avec l'âge et que cette disparition coïncide justement avec la résorption de la moëlle.

La balsamine a été également soumise à l'action de nos produits. Des plantes bien développées, mais pas encore en fleurs, étaient coupées au ras du sol et les boutures ainsi obtenues furent mises dans des solutions de régulateurs de croissance; elles ont donné des racines assez rapidement. Ces racines ne sont pas réparties sur le pourtour de la section, mais disposées le long de quelques génératrices.

Dahlia : Une expérience avec trois acides phosphoniques nous a permis d'obtenir des racines sur les boutures de diverses variétés de dahlia.

Pour cela, nous avons plongé les boutures dans des solutions à 10^{-6} , 10^{-7} et $0,5.10^{-7}$ d'acide α -naphthylméthane-phosphonique-1, d'acide acénaphène-phosphonique et d'acide hydroxy-1 acénaphène-phosphonique-1. Leur base a produit une ou deux racines.

Les boutures des variétés ayant donné de grosses racines ont été mises en pots et arrosées avec des solutions de régulateurs de croissance. Nous avons ainsi obtenu des plantes de grande taille capables de fleurir.

La couleur des fleurs des variétés utilisées n'a pas été modifiée par les traitements.

Il est intéressant de noter que la répartition des racines diffère selon les espèces : le troène forme des racines à la base de la bouture, tandis que, dans le cas du peuplier, il s'en forme à la fois à la base et le long de la tige.

CONCLUSION

Plusieurs acides arylméthane-phosphoniques se sont montrés doués d'une activité comparable à celle de l'acide α -naphtylacétique que nous avons pris comme type.

On a vérifié l'activité de tous les produits examinés en étudiant leur aptitude à provoquer et à favoriser la formation de racines sur les boutures de diverses plantes (saule, peuplier, troène, tomate, dahlia, etc.).

Dans presque tous les cas, les boutures ont été tuées par les solutions concentrées et la formation optimum de racines a eu lieu en présence de solutions très diluées (10^{-7} à $0,5.10^{-7}$).

Les naphtoxyméthane-phosphonates (esters) sont actifs, mais leur efficacité se manifeste aux dilutions les plus élevées. On doit noter que l'acide β -naphtoxyacétique est également plus actif que l'acide α -naphtylacétique.

L'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique est supérieur ou égal à l'acide α -naphtylacétique.

En général, nos régulateurs de croissance ont une activité optimum à des dilutions se rapprochant de 10^{-7} à $0,5.10^{-7}$, c'est-à-dire aux mêmes dilutions que l'acide α -naphtylacétique. C'est à de telles dilutions que nos produits favorisent le plus la formation des racines. D'une manière générale, les produits que nous venons de décrire sont de véritables substances rhizogènes. ⁽¹⁾

b) Tests divers

Indépendamment des recherches qui viennent d'être décrites, nos produits ont été soumis aux essais suivants, dans le laboratoire de M. le

(1) Ces essais ont été faits aux Etablissements G. TRUFFAUT, à Versailles, sous la direction de M. J. PASTAG, Directeur du laboratoire, qui nous a fourni les plantes et le matériel nécessaires à l'expérimentation.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à M. PASTAG qui a bien voulu nous enseigner la technique de bouturage et nous aider à l'appliquer.

Professeur Gautheret à la Sorbonne, sous la direction de M. Bouriquet.⁽¹⁾

Cultures de tissus : Le parenchyme vasculaire de topinambour, cultivé *in vitro*, possède la propriété de ne pouvoir proliférer qu'en présence d'un régulateur de croissance.

Nous avons donc tenté de le cultiver sur des milieux contenant, outre du glucose et des sels minéraux, une des substances suivantes : acide α -naphtylméthane-phosphonique, α, β -tétralylméthane-phosphonique, α -naphtylhydroxyméthane-phosphonique, acénaphène-phosphonique-1, hydroxy-1 acénaphène-phosphonique-1, bromo-5 acénaphène-phosphonique-1, ou α, β -tétrahydronaphtylacétique, à des concentrations allant de 10^{-8} à 10^{-4} .

A l'exception de l'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique, ces différents composés n'ont manifesté aucune activité excitoformatrice.

L'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique manifeste une activité comparable à celle de l'acide α -naphtylacétique à des concentrations égales allant de 10^{-8} à 10^{-4} .

Test avoine : On a essayé successivement :

1° le test de courbure des coléoptiles de Went;

2° le test d'élongation de section de coléoptile de Bonner.

1. - *Le test de courbure* : à l'exception de l'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique, tous les dérivés sont sans action.

2. - *Test d'élongation de section de coléoptile de Bonner* : l'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique à une concentration de 5.10^{-6} donne une élongation comparable à celle qui est provoquée par l'acide β -indolylacétique à 10^{-7} . L'acide α -naphtylméthane-phosphonique ne manifeste aucune action pour les doses inférieures à 10^{-4} ; à 10^{-4} , il stimule l'élongation comme 5.10^{-8} d'acide indolylacétique. Les autres sont sans action.

(1) Nous remercions M. GAUTHERET, professeur à la Sorbonne, d'avoir bien voulu faire effectuer ces essais dans son laboratoire. Nous tenons à remercier également M. BOURIQUET, Mlle KULESCHA, Mme GUIONNEAU qui se sont aimablement chargés de ce travail.

Test radis de multiplication cellulaire :

L'acide α, β -tétrahydronaphtylacétique manifeste une action comparable à celle de l'acide α -naphtylacétique.

L'acide α -naphtylméthane-phosphonique, inactif pour les concentrations inférieures à 10^{-4} , devient très actif à cette concentration.

Les autres composés sont sans aucune action aux doses utilisées.

En résumé, les résultats se complètent et se confirment mutuellement. La seule contradiction apparente serait pour l'acide α -naphtylméthane-phosphonique qui ne permet pas la croissance des tissus de topinambour : cela s'explique, car ces tissus sont moins sensibles que les coléoptiles d'avoine, ou que les hypocotyles de radis, et il aurait peut-être fallu utiliser des concentrations un peu supérieures à 10^{-4} .

Rapports entre activité physiologique et constitution chimique. — Les substances régulatrices de la rhizogénèse actuellement connues sont des acides carboxyliques du type $R-CO_2H$.

Le remplacement du carboxyle par $-SO_3H$ supprime l'activité rhizogène; par contre, l'introduction d'un radical renfermant du phosphore ($-PO_3H_2$) ne la fait pas disparaître. Le noyau aromatique influence l'activité du produit : les dérivés phosphorés les moins actifs sont ceux du noyau benzénique; les dérivés du naphthalène sont plus actifs, ceux de l'acénaphène le sont encore davantage. Le noyau hétérocyclique de la pyridine a donné également des résultats.

Le groupement phosphonique directement lié au noyau benzénique ou naphthalénique donne des produits moins actifs que ceux qui renferment entre le noyau et le phosphore un groupement méthylénique ou hydroxyméthylénique.

Les esters phosphoniques paraissent présenter le même degré d'activité que les acides correspondants.

Dans certains tests (topinambour, radis, avoine), les substances ayant un groupement méthylénique intercalé entre le noyau et le groupement phosphoré se révélèrent actives comme elles le sont vis-à-vis de la rhizogénèse, alors que les substances privées de ce groupement méthylénique intermédiaire font encore preuve d'une activité rhizogène, mais restent passives dans les autres tests. Cela laisse supposer que la présence du groupement méthylénique joue un rôle décisif dans les tests radis,

avoine, topinambour : on constate le même fait dans la série des dérivés carboxyliques.

L'action des divers produits n'est pas parallèle : elle varie avec la nature des plantes, celle du test utilisé et enfin celle des produits.

Les balsamines réagissent très nettement et très rapidement à l'égard de l'acide α -naphtyl-acétique, ainsi qu'avec le dérivé phosphonique, mais ces plantes, ainsi que le saule pleureur, restent totalement insensibles à l'action des acides benzyl-oxy-acétiques halogénés, tandis que d'autres plantes réagissent avec tous ces produits sans distinction.

Le rapport entre la rhizogénèse et l'action sur le test avoine (test de courbure des coléoptiles de Went, test d'élongation de section des coléoptiles de Bonner) et le test radis (prolifération cambiale) est constant pour tous les régulateurs carboxyliques ($R-CH_2-CH_2-H$) ; ce rapport est, au contraire, bien différent pour les dérivés du phosphore. Dans ce cas, les phénomènes de rhizogénèse sont plus marqués que ceux que l'on a cherché à mettre en évidence par les autres tests. Peut-être pourrait-on rapprocher cela du fait, bien connu des agronomes, que le phosphore favorise le développement des racines.

On sait, en effet, que dans le cas d'une auxine (acide β -indolylacétique) la dose rhizogène est 10 à 100 fois plus forte que celle qui commence à provoquer la prolifération des tissus de topinambour et donne un test avoine et radis positif. D'une manière générale, elle est au contraire beaucoup plus faible avec les dérivés phosphoniques.

Considérons par exemple l'acide α -naphtyl-méthane-phosphonique : dans le test avoine d'élongation de section du coléoptile de Bonner et dans le test radis de prolifération cambiale, il n'a pas manifesté d'action à des doses inférieures à 10^{-4} , alors que la limite de la rhizogénèse est vers 10^{-8} .

Le rapport $\frac{\text{dose rhizogénèse limite}}{\text{dose active limite}}$ (pour le test avoine) est donc de l'ordre de $1/10\,000$, c'est-à-dire très inférieur à celui qui concerne les auxines.

Il est intéressant de noter que, pour l'acide β -indolylacétique, l'ordre de l'activité pour les divers tests est :

rhizogénèse < radis $\leq$ avoine $\leq$ topinambour,

tandis que, dans le cas de l'acide α -naphtyl-méthane-phosphonique, l'ordre est :

rhizogénèse > radis $\leq$ avoine $\leq$ topinambour.

Ce simple exemple montre que les divers tests ne donnent pas forcément des résultats identiques.

La différence qui vient d'être signalée est plus marquée encore pour les autres acides phosphoniques, puisque seul le test de rhizogénèse a été positif.

Pour tenter d'expliquer ces résultats, on peut supposer que nos acides phosphoniques ne sont en général pas doués de propriétés auxiniques, mais ont une action d'une autre nature et peut-être antagoniste : comme l'a montré Aberg [43], il y a, dans les racines, des auxines qui inhibent la croissance, de sorte que la présence de substance d'une nature différente est nécessaire pour que les racines se développent.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MICHAELIS A. — *Ber.*, 1873, **6**, 601.
- [2] MICHAELIS A. — *Lieb. Ann.*, 1876, **181**, 280.
- [3] ARBOUZOV et ARBOUZOVA. — *J. Rus. Phys. Chim. Soc.*, 1930, **62**, 1523.
- [4] MICHAELIS A. — *Lieb. Ann.*, 1881, **207**, 208.
- [5] CONANT J. B. et MACDONALD A. D. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, **42**, 2337.
- [6] MARIE C. — Thèse, Paris, 1904.
- [7] NYLEN P. — Studien über Phosphorverbindungen, Upsala, 1930.
- [8] MACCOMBIE H., SAUNDERS B. C. et STACEY G. J. — *J. Chem. Soc. London*, 1945, 380.
- [9] KOSOLAPOFF G. M. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1180.
- [10] VOGEL A. — Practical Org. Chemistry, Longmans Green, London, 673.
- [11] PAGE H. J. — *J. Chem. Soc. London*, 1912, **101**, 428.
- [12] PRAT J., BOURGEOIS L. et RAGON P. — *Mém. Serv. Chim. Etat*, 1948, **34**, 393.
- [13] KABACHNIK M. I. et SHEPELEVA E. S. — *Chem. Abst.*, 1951, **45**, 10 191.
- [14] ARBOUZOV et KUSHOVA. — *J. Chim. Gén. Moscou*, 1936, 283.
FORD-MOORE A. H. et WILLIAMS J. H. — *J. Chem. Soc. London*, 1947, 1465.
- [15] MAGUIRE M. H., SHAW G. et GREENHAM C. G. — *Chemistry and Industry, London*, 1953, n° 27, p. 668.
- [16] CHANDELON Th. — *Ber.* 1883, **16**, 1751.
- [17] CLEVE P. T. — *Ber.*, 1888, **21**, 891.
- [18] Org. Syntheses, **24**, 30.
- [19] CHAVANE V. — *Ann. Chim.*, 1949, **4**, 352.

- [20] KOSOLAPOFF G. M. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 2259.
- [21] BODROUX F. — *C. R. Ac. Sc.*, 1904, **138**, 700.
- [22] FIESER L. F. et CASON J. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 432.
Org. Syntheses, **21**, 1.
- [23] BACHMANN W. E. et SHEEHAN J. C. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 204.
- [24] JULIA M. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1952, 1065.
- [25] KALOPISSIS G. — *J. Rech. C.N.R.S.*, 1953, **5**, 4.
- [26] FIESER L. F. et JONES J. E. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 1666.
- [27] Org. Syntheses, **20**, 66.
- [28] KOENIGS E. et GREINER H. — *Ber.*, 1931, **64**, 1049.
- [29] MURRAY A. et LANGHAM W. H. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 6289.
- [30] ELLINGER A. — *Ber.*, 1904, **37**, 1801.
- [31] SNYDER H. R. et SMITH C. W. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 350.
ELLINGER A. et FLAMAND C. — *Ber.*, 1907, **40**, 3029.
- [32] SNYDER H. R., SMITH P. W. et STEWART J. M. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 200.
- [33] KOSOLAPOFF G. M. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2112; 1948, **70**, 1283.
- [34] SALWAY A. H. — *J. Chem. Soc. London*, 1913, **103**, 351.
- [35] MINGOIA Q. — *Gaz. Chim. Ital.*, 1931, **61**, 646; 1929, **59**, 105.
- [36] KÜHN H. et STEIN O. — *Ber.*, 1937, **70**, 567.
- [37] SÖRENSEN S. P. L. — *Biochem. Z.*, 1909, **21**, 131.
- [38] WENT F. W. — *Proc. Kon. Akad. Wet. Amsterdam*, 1934, **37**, 547.
- [39] KOEPFLI J. B., THIMANN K. W. et WENT F. W. — *J. Biol. Chem.*, 1937, **122**, 763.
- [40] VELDSTRA H. et BOOIJ H. L. — *Biochim. Biophys. Acta*, 1949, **3**, 278.
- [41] VELDSTRA H. — *Ann. Rev. Pl. Physiology*, 1953, **4**, 150.
- [42] VAN OVERBEEK J. et WENT F. W. — *Bot. Gaz.*, 1937, **99**, 22.
- [43] ABERG B. — *Physiol. Plantarum*, 1952, **5**, 305.
- [44] REED H. S., DUFRENOY J., PARIKH J. R. et ONETO J. F. — *C. R. Ac. Sc.*, 1950, **230**, 2317.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

"ASSOCIATIONS MOLÉCULAIRES PAR INCLUSION"

Vu et approuvé :

Paris, le 16 Décembre 1955

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÈRES

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

Jean SARRAILH

